

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 1974

par

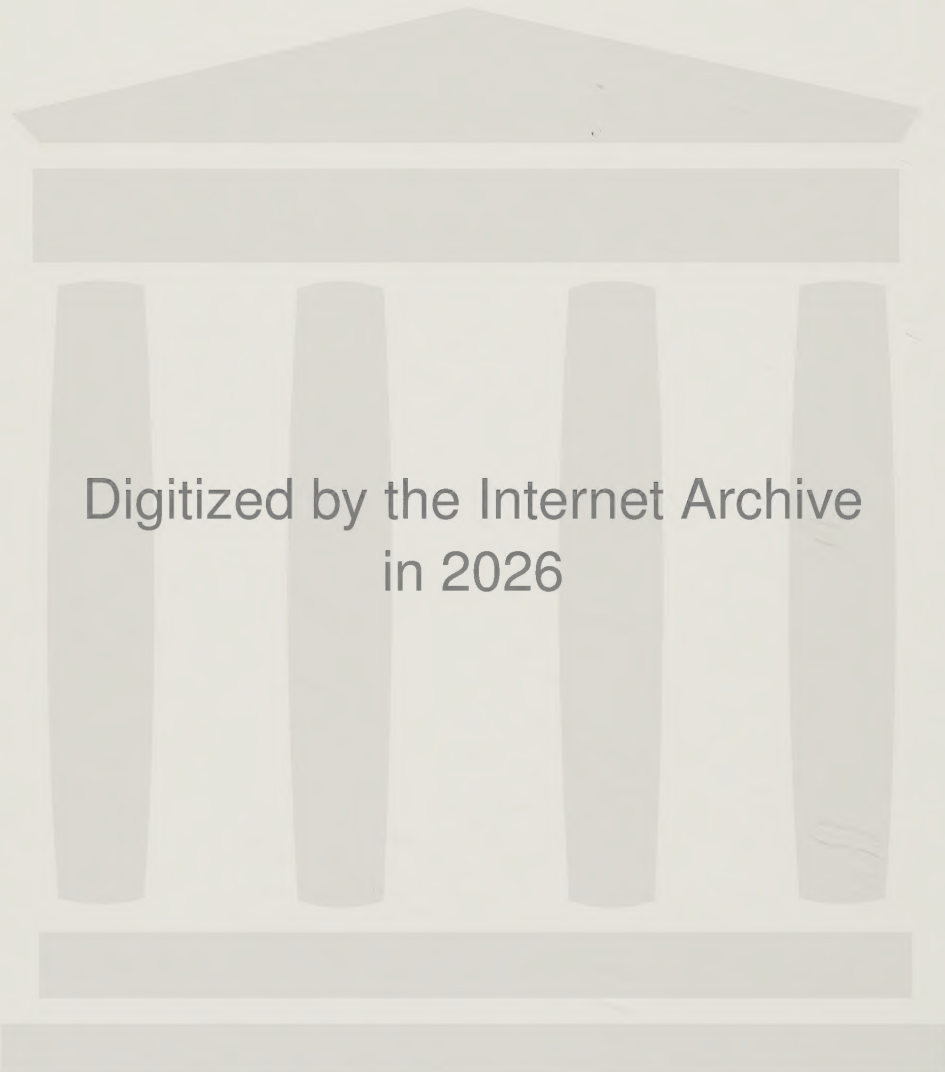
LOUBIERE Michel

L'INTOLÉRANCE AU LACTOSE DU GASTRECTOMISÉ

ETUDE PLURIFACTORIELLE AVEC DOSAGES BIOCHIMIQUES
SUR BIOPSIES JÉJUNALES
CHEZ 40 GASTRECTOMISÉS ET 20 TÉMOINS

JURY :

Monsieur le Professeur A. RIBET	Président
Monsieur le Professeur J.-P. PASCAL	Assesseur
Monsieur le Professeur J. ESCAT	Assesseur
Monsieur le Professeur J. DELMONT	Assesseur
Monsieur le Docteur P. SUDUKA	Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546613_0014

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 1974

par

LOUBIERE Michel

L'INTOLÉRANCE AU LACTOSE DU GASTRECTOMISÉ

ETUDE PLURIFACTORIELLE AVEC DOSAGES BIOCHIMIQUES
SUR BIOPSIES JÉJUNALES
CHEZ 40 GASTRECTOMISÉS ET 20 TÉMOINS

JURY :

Monsieur le Professeur A. RIBET	Président
Monsieur le Professeur J.-P. PASCAL	Assesseur
Monsieur le Professeur J. ESCAT	Assesseur
Monsieur le Professeur J. DELMONT	Assesseur
Monsieur le Docteur P. SUDUKA	Suppléant

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 1974

par

LOURBIÈRE Michel

L'INTOLÉRANCE AU LACTOSE

DU GASTRECTOMISÉ



ETUDE PLURIFACTORIELLE AVEC DOSAGES BIOCHIMIQUES
SUR RIPOSES JÉJUNALES

CHEZ 40 GASTRECTOMISÉS ET 20 TÉMOINS

JURY :

Monsieur le Professeur A. RIBET
Monsieur le Professeur J.-P. PASCAL
Monsieur le Professeur J. ESCAT
Monsieur le Professeur J. DELMONT
Monsieur le Docteur E. SUDURA
Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^e Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POUHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrie	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-physiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. F EDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

A MON PERE,
A MA MERE.

Mon affection est à la hauteur de leur exemple,
de leur tendresse, de leurs sacrifices.

A MON FRERE JEAN-FRANCOIS.

Son souvenir est toujours présent.

A MES SOEURS, A MON FRERE,
A MA BELLE-SOEUR, A MON BEAU-FRERE.

Qui m'ont à tout moment communiqué leur soutien.

A MON PRESIDENT DE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur A. RIBET

C'est dans votre service, qu'externe, j'ai eu mon premier contact avec la Gastroentérologie, bénéficiant des hautes qualités de votre enseignement et de votre exemple d'humanité.

Votre extrême simplicité appelle admiration et respect.

Au cours de mes études, j'ai reconnu dans vos nombreux travaux l'immensité de votre esprit scientifique.

Vous me faites le très grand honneur de présider le Jury de cette thèse ; veuillez trouver ici l'expression de mon très vif remerciement et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur J. P. PASCAL

J'ai toujours apprécié votre grande curiosité
intellectuelle et votre dynamisme communicatif ;
j'ai bénéficié de votre enseignement de haute
qualité.

Soyez remercié aujourd'hui de m'avoir fait
l'honneur d'être l'un de mes juges.

A Monsieur le Professeur J. ESCAT

Etudiant vous m'avez accordé votre enseignement
et j'ai pu découvrir votre immense culture
médicale.

J'ai sollicité votre appréciation sur ce travail ;
je vous remercie respectueusement d'avoir bien
voulu me l'accorder.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur J. DELMONT

Vous m'avez accueilli dans votre service en 1971 où j'ai découvert vos talents et votre personnalité.

Depuis, à votre contact, mes connaissances s'enrichissent tous les jours.

Ce travail, résultat de mon admiration, est indissociable de votre esprit : esprit de confrontation et de recherche exigeant, esprit humain cultivé, franc et généreux.

Votre rencontre m'a fait aimer et choisir la Gastroentérologie. Tout au long de ces dernières années d'étude vous m'avez témoigné votre attention bienveillante, votre amitié et votre confiance.

Soyez convaincu de mon plus grand respect et veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur P. SUDUKA

Chargé de cours à l'Université

Auprès du grand clinicien que vous êtes
j'ai découvert les malades ; externe dans
le service du Professeur A. RIBET votre
indulgence a guidé mes premiers pas en
Médecine.

Soyez remercié d'avoir bien voulu siéger
dans ce Jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. KERMAREC

Ce travail est la preuve de l'interêt d'une confrontation anatomo-clinique ; pour la réaliser vos compétences exceptionnelles, à la fois scientifiques et humaines, étaient indispensables.

Soyez remercié pour l'aide que vous m'avez apportée, pour les conseils et l'enseignement que vous m'avez prodigués.

A Monsieur le Docteur P. LECOMTE

Vous m'avez toujours accordé vos conseils,
manifesté votre amitié et témoigné votre
confiance.

J'ai pu apprécier votre parfaite connaissance
de la radiologie digestive à laquelle vous
m'avez initié avec patience et bonté.

Cette thèse, dans son interprétation radiologique,
porte votre signature.

Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance
et de mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. SUDAKA

Ce travail n'a été possible que grâce à votre collaboration étroite.

Votre esprit scientifique et la rigueur de la Biochimie m'ont aidé à parfaire cette étude.

Permettez-moi de vous exprimer ici ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur B. LJUNGGREN

J'ai eu la chance de travailler à tes côtés
et j'ai pu alors découvrir ta patience, ton
enthousiasme et ta passion.

Tu m'as communiqué le goût et l'esprit de
l'Endoscopie digestive ; tu m'as enseigné
la valeur et les difficultés d'une telle
discipline.

Sois assuré de mon amitié et de ma gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE TOULOUSE

Monsieur le Professeur A. RIBET

Monsieur le Professeur J. GERAUD

Monsieur le Professeur J. MIGUERES

Monsieur le Professeur C. BOULARD

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NICE

Monsieur le Professeur Agrégé P. AUDOLY 1970

Monsieur le Professeur Agrégé H. DUPLAY 1970 - 1971

Monsieur le Professeur J. DELMONT 1971 - 1972 - 1973

Monsieur le Docteur P. RIVOLLIER 1971

Monsieur le Docteur P. LECOMTE 1974

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne

A tous mes camarades des Internats de NICE

A tout le personnel du Centre d'Hépatogastro-Entérologie
de NICE,

que j'ai si souvent mis à contribution et
qui m'a toujours gratifié d'une collaboration
quotidienne et amicale.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail :

Melle M. RIQUE

Mr G. NOULENS

Melle S. DUTILLEUL

Melle N. LIMARE

Melle M. J. MANARA

Melle M. SANTINACCI

Mme F. COLLET

Mr M. CHAUVIN

Mr J. M. FILIPPI

INTRODUCTION - HISTORIQUE

INTRODUCTION - HISTORIQUE

Le lait, aliment noble par excellence, ne reste souvent que celui de nos plus jeunes années. Dans le berceau de notre civilisation, c'est-à-dire dans la mythologie et les légendes méditerranéennes, il est fait souvent appel au lait pour la survie des Dieux et des héros (Rhéa, Pâris, Romulus).

Par ces légendes, on peut concevoir la place exceptionnelle occupée par le lait chez certains peuples anciens et le caractère vital et irremplaçable qui lui était attribué. La Mastaba de Métheté exposée au musée du Louvre témoigne que 2 300 ans avant J.C. la traite faisait partie des occupations agricoles des Egyptiens au même titre que culture et pêche. Dans des régions telles que la Mésopotamie, le Sahara, l'industrie laitière était prospère 4 à 5 000 ans avant J.C. comme en témoignent les nombreux vestiges rupestres.

Ainsi, aussi loin que l'on puisse remonter, c'est tout au plus 10 000 ans avant J.C. que le lait a été utilisé comme nourriture chez l'adulte. Or d'un point de vue purement historique, l'origine du lait, produit spécifique de la glande mammaire, correspond avec l'apparition des premiers mammifères il y a environ 100 millions d'années.

Ainsi le fait pour l'homme de concevoir le lait comme un aliment adapté à l'adulte a évolué en deux étapes nettement disproportionnées au cours de l'histoire du monde.

Au cours d'une période d'environ 99 millions 990 mille années le lait de la mère n'est utilisé dans l'alimentation que pendant les deux premières années de vie ; puis, ces 10 000 dernières années, chaque peuple, en fonction de ses coutumes, des conditions climatiques dans lesquelles il vit et de son adaptation à l'élevage, utilise ou n'utilise pas

à l'âge adulte une alimentation lactée. Ces différences apparaissent encore nettement dans notre monde moderne si l'on prend soin d'observer la répartition géographique des régions où le lait et ses dérivés ne sont toujours pas utilisés par l'homme adulte dans son alimentation (planche 1).

Dans la littérature française du siècle précédent et du début de ce siècle, l'homme adulte apparaissait encore aux yeux de tous inadapté pour bien tolérer le lait. PROUST dans son roman "A la recherche du temps perdu" utilisait cette image : ... "il était encore à l'âge des cro-yances, mais je l'avais dépassé, et j'avais perdu ce privilège comme après la première jeunesse on perd le pouvoir qu'ont les enfants de dissocier en fractions digérables le lait qu'ils ingèrent, ce qui force les adultes à prendre, pour plus de prudence, le lait par petites quantités tandis que les enfants peuvent le têter indéfiniment sans reprendre haleine"... Parfois au contraire, le lait est considéré comme un aliment insuffisamment riche, débilitant même.. comparé au vin qui serait "revigorant" (voir "L'adolescent" de Jules VALLES). Le lait et ses dérivés représentent des éléments naturels constituant un apport riche et complexe, à la fois protidique, lipidique, glucidique, minéral et vitaminique, dont la capacité métabolique est incontestable. On peut donc penser que cette hostilité au lait, assez répandue en France, est plutôt basée sur la fréquence de son intolérance. Celle-ci déborde le cadre de notre thèse car elle pose des problèmes bactériologiques et toxiniques (absence de "chaîne de froid" véritable en France), d'intolérance aux graisses et à certaines protéines (peut-être même d'allergie.. bien que ce mécanisme accuse aujourd'hui beaucoup de recul).

Après avoir étudié les constituants du lait et tout spécialement le lactose, nous envisagerons l'historique de l'intolérance au lactose et de l'insuffisance en lactase.



■ Consommation lactée nulle ou faible.

□ Consommation lactée normale.

PLANCHE 1. — Répartition de la consommation lactée suivant les régions (d'après SIMOONS).

A - CONSTITUANTS DU LAIT

Si un aliment pouvait couvrir à lui seul, de façon équilibrée, les besoins nutritifs d'un organisme, il mériterait le qualificatif d'aliment "complet", mais la recherche d'un tel produit relève d'un mythe et aucune production naturelle ne pourra atteindre cet objectif. Incontestablement, le lait est l'aliment le plus proche de ce concept et aucun autre aliment d'origine animale ou végétale ne peut prétendre atteindre une valeur aussi proche de l'idéal. Cette notion de valeur alimentaire repose sur deux caractéristiques indépendantes mais d'égale importance : la composition biochimique du lait et l'efficacité physiologique de ses constituants.

Sur le plan biochimique, le lait présente une certaine variabilité et en réalité sa composition est sous la dépendance de plusieurs influences dont les mieux connues sont le stade de lactation, les facteurs saisonniers, raciaux et individuels. Schématiquement, on peut considérer comme stables les éléments du lait synthétisés directement par la glande mammaire, tels les glucides et les protéides. Les lipides offrent déjà une possibilité de variation tant au point de vue teneur globale que composition en acide gras. Les minéraux se rangent en deux catégories les uns font partie intégrante de la phase micellaire et sont présents à des taux constants ; les autres, localisés dans la phase aqueuse présentent une grande variabilité. Les vitamines enfin, sont très mobiles, leur taux dépendant étroitement de l'apport alimentaire.

Dans le domaine minéral, à côté de propriétés tout à fait remarquables, le lait présente des lacunes importantes. L'intérêt du lait, et son caractère irremplaçable, tient à sa teneur en calcium (1,25 g/litre), en phosphore (900 mg/litre) et à la valeur de ses éléments calcifiants.

En effet, une des caractéristiques des protéines lactiques, et surtout de la caséine, est de fournir, par suite d'une protéolyse enzymatique, une proportion importante de peptides capables de servir de support à l'absorption intestinale de certains métabolites comme le calcium, la vitamine A et le fer (SPENCER 1969 (220)).

D'autre part, le lactose est rarement absorbé en totalité et une partie de l'ingéré est retrouvée à l'état naturel dans les fèces. L'acidification du milieu intestinal à laquelle contribue cette fraction de lactose, permet une meilleure solubilité des sels calciques. Le lactose est donc un des auxiliaires les plus puissants de l'absorption du calcium, favorisant (contrairement à la vitamine D) un envahissement progressif de l'organisme par le calcium (216, 217). Sur le plan minéral, le lait apparaît susceptible de créer une situation extrêmement favorable pour l'organisme en croissance. Mais par ailleurs, il se révèle notoirement déficient en fer et en élément hématopoïétique.

L'apparente pauvreté du lait en vitamine D n'est pas discutable, celui-ci possédant grâce au lactose un pouvoir calcifiant tout à fait remarquable. D'autre part le lait contient de nombreuses vitamines : vitamine A, D, C, B₂, B₆ et PP. Dans ces conditions, les besoins vitaminiques de l'organisme sont susceptibles d'être couverts en totalité par le seul apport du lait. Ainsi l'individu consommant du lait se trouve à l'abri des syndromes de déficience vitaminique ; en effet, l'apport lacté permet une augmentation de la richesse hépatique en vitamines, critère de l'efficacité des vitamines ingérées (SPERLING 1955 (220)).

En ce qui concerne l'apport lipidique, le lait présente de remarquables qualités nutritionnelles. Grâce à sa présentation sous forme d'acides gras à chaîne courte et moyenne, la graisse du lait tient une place privilégiée parmi les corps gras alimentaires. Le lait et ses dérivés tel que le beurre, contiennent du cholestérol ; ils accroissent la cholestérolémie, le lactose favorisant l'assimilation intestinale de ce stérol.

Dans le lait, l'apport protidique (30 g/litre) est représenté presque exclusivement par les caséines et les albumines du lacto-sérum. Si les facteurs raciaux ne déterminent guère les pourcentages de ces deux fractions dans le lait, des facteurs individuels permettent de concevoir l'existence de "variants génétiques" mis en évidence aussi bien pour les beta lacto-globulines (DREWRY 1955 (220)) que pour les alpha et beta caséines et l'alpha lactalbumine. Les différents variants d'une même protéine, ayant des vitesses de protéolyse différentes, permettent un étalement de la digestion protidique, facteur favorable à l'absorption des protéines ainsi ingérées. Tout laisse en effet présager que les lacto-protéines se présentent de telle sorte que leur dégradation enzymatique et leur absorption soient rapides. Leur équilibre en acides aminés font qu'elles couvrent tous les besoins de croissance. Ce polymorphisme protéinique attire l'attention sur certains accidents allergiques : les protéines et les lacto-protéines en particulier sont connues pour leur pouvoir allergénique ; ainsi, certaines de leur fractions soit spontanément, soit à la suite de traitements technologiques, sont susceptibles de provoquer des réactions.

Actuellement le lait de vache, passant par un traitement industriel, prend une part croissante dans l'alimentation de l'enfant comme de l'adulte. Cette situation doit attirer notre attention sur l'existence de phénomènes d'allergie au lait ; mais il ne faut sous estimer le rôle possible de diverses matières étrangères présentes dans le lait, telles que les antibiotiques et les pesticides.

B - LE LACTOSE

Il paraît indispensable d'accorder au lactose une place particulière étant donné le caractère propre de ce sucre : individualité de son

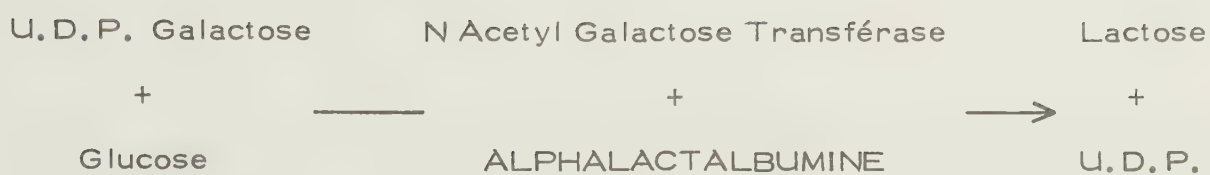
origine, de sa synthèse, de ses actions, de son absorption et de sa valeur nutritionnelle. Son origine se confond avec celle des premiers mammifères. Il s'agit d'un disaccharide naturel, produit spécifique de la glande mammaire, seul support glucidique du lait et de ses dérivés. En tant que constituant du lait, le lactose fut découvert au 17ème siècle par BARTOLETUS (12). Il a fallu attendre 300 ans pour que sa synthèse en soit réalisée (105).

La concentration des glucides dans le lait varie largement d'une espèce à l'autre. Ainsi, le lait des otaries ne contient aucun glucide ; la glycémie des petits nourris de ce lait dépend uniquement du glycérol des graisses qui composent ce lait (SUNSHINE 1964 (196)). Mais, mis à part ces pinnipèdes, la concentration du lactose dans le lait se trouve directement liée à celle des protéines contenues dans ce lait.

Comme l'indiquent les travaux effectués chez l'animal et notamment chez le rat (KUHN 1968 (143), PALMITER 1969 (168), FITZGERALD 1970 (80)) c'est au cours de sa synthèse que le lactose est directement dépendant des protéines. Deux d'entre elles, l'alphalactalbumine et la N-acétyl galactose transférase, sont indispensables pour la réaliser. Si l'activité enzymatique de la N-acétyl galactose transférase augmente progressivement au cours de la gestation, l'alphalactalbumine n'apparaît qu'aux 18ème et 19ème jours de la gestation permettant l'accroissement brutal de la synthèse du lactose dès le 20ème jour de la gestation.

Ainsi, l'alphalactalbumine catalyse l'action enzymatique de la N-acétyl galactose transférase induisant la synthèse accrue du lactose à partir de l'UDP galactose présent au niveau des cellules de la glande mammaire (voir figure 1 et figure 2).

Les études faites in vitro par TURKINGTON en 1969 (202) permettent de préciser que prolactine, insuline et hydrocortisone participent à la synthèse de ces deux protéines de base, la progestérone inhibant au contraire la synthèse de l'alphalactalbumine et par voie de conséquence celle du lactose.



En présence d'alpha lactalbumine, l'enzyme N Acetyl Galactose Transférase favorise la synthèse du lactose à partir de l'U.D.P. galactose.

FIG. 1 SYNTHÈSE DU LACTOSE

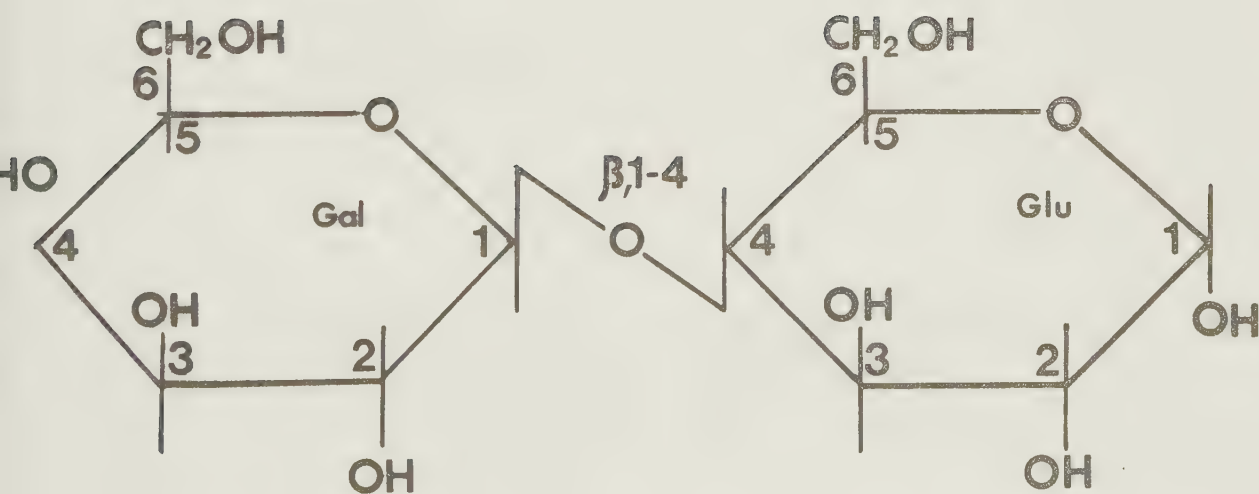


FIG. 2 Structure du Lactose
 β -D- Galactosido 1,4 D-Glucose

Présent dans le lait à une concentration élevée, le lactose joue un rôle particulier dans cette production. Le lait maternel le plus riche en contient 71 g/litre, le lait de vache en contient 50 g/litre et le lait de chèvre 39 g/litre.

Au cours de la période d'allaitement, il constitue la source essentielle si ce n'est exclusive des glucides ; et cet apport glucidique représente en moyenne à lui seul 33 % de la totalité des calories contenues dans le lait. D'autre part, en étudiant les autres constituants du lait, nous avons vu que le lactose représentait un auxiliaire précieux pour l'assimilation des minéraux par son pouvoir hypercalcifiant (15) et jouait un rôle important en augmentant l'absorption du cholestérol.

Enfin, en favorisant l'acidification du milieu intestinal et l'installation d'une flore lactique, le lactose s'oppose au développement d'une flore putride et assainit le tube digestif. Ainsi, grâce à la richesse des éléments qui le constituent, le lait paraît être un aliment de choix particulièrement adapté à toute période de croissance et capable de prévenir les déficits minéraux ou vitaminiques. La seule présence du lactose lui donne une plus grande originalité ; en effet, si l'absorption de ce disaccharide est très satisfaisante chez la quasi totalité des individus pendant la phase de lactation, il n'en est plus de même à l'âge adulte en raison de la diminution de l'activité lactasique au niveau des cellules intestinales.

C - HISTORIQUE DE L'INTOLERANCE AU LACTOSE ET DE L'INSUFFISANCE EN LACTASE

L'idée que le lactose, comme d'autres glucides, pourrait intervenir dans le déclenchement d'une diarrhée a été émise dès le début du

siècle. Et pourtant, un grand nombre des premières questions à ce sujet demeurent encore non résolues et restent préoccupantes, si l'on en juge par l'abondance des travaux dont le thème est la lactase et la malabsorption du lactose.

La présence d'un taux élevé de lactose intact dans la lumière intestinale engage un certain nombre de phénomènes physiologiques : hydrolyse d'une fraction de substrat et absorption active des monosaccharides individualisés, diffusion passive au travers de la muqueuse d'une autre fraction, le lactose restant favorisant par osmose une déperdition hydrique intra-luminale.

Le tableau clinique, reflet de ces mécanismes successifs, fut très bien décrit par John HOWLAND (116) dans son discours prononcé devant "l'American Pediatric Society". Traitant des intolérances prolongées aux hydrates de carbone, il établissait déjà en 1921 des bases physiopathogéniques : "... Tandis que l'on s'accorde généralement à penser à l'heure actuelle que les sucres déclenchent la diarrhée et sont capables de créer des troubles très importants, ce n'est qu'après de longues années que l'on est arrivé à cette conclusion ; auparavant, tous les autres composants du lait étaient tenus responsables et non le sucre".

C'est chez l'enfant que les premières observations ont été faites. HOLZEL et coll. en 1959 (112) ont décrit le cas d'enfants présentant une intolérance au lactose se manifestant par une diarrhée sévère lorsqu'ils ingéraient du lait. Un de ces enfants est décédé et une réaction similaire a été observée chez un nouveau-né plus jeune, de la même fratrie.

Le problème de l'intolérance spécifique primitive héréditaire était posé.

Dès 1956, SHINER et coll. (187), grâce à la biopsie perorale donnaient un essor considérable à l'étude histologique et enzymologique de la muqueuse de l'intestin grêle.

C'est à DAHLQUIST (1961 (43)), que revient le mérite d'avoir définitivement établi la spécificité et la localisation des disaccharidases pouvant rapporter, dès 1962 (46), les premiers cas d'insuffisance en lactase chez l'adulte.

Depuis ce rapport, de nombreux travaux furent entrepris. BAYLESS et ROSENSWEIG en 1966 (13) soulèvent le problème d'un facteur racial dans la génèse possible de l'insuffisance en lactase.

D'autres auteurs confirmaient cette hypothèse : COOK et KAJUBI (32) à propos de différentes tribus en Ouganda, Mc MICHAEL (156) chez les Cypriotes, HUANG (118) chez les orientaux, GILAT (85) dans une communauté Sémite, GUDMAND-HOYER (95) chez les Esquimaux.

Dans le même temps, il devenait manifeste qu'il existait à côté de la forme héréditaire, une forme acquise : insuffisance en lactase associée ou secondaire à d'autres affections (195), secondaire à certaines médications (108-107) secondaire à la chirurgie gastrique comme l'indiquait KOJECKY (140) dès 1965, puis GUDMAND-HOYER (102), JUSSILA (132), SPENCER (193).

Après avoir apporté quelques précisions sur l'origine du lait et ses constituants, en insistant sur la place du lactose, nous envisagerons successivement les chapitres suivants :

- 1 - L'absorption des disaccharides chez le sujet normal.
- 2 - Les critères de l'intolérance au lactose chez l'adulte.
- 3 - L'intolérance au lactose de l'adulte : étude comparative chez 40 gastrectomisés et 20 sujets témoins.

L'ABSORPTION DES DISACCHARIDES
CHEZ LE SUJET NORMAL

INTRODUCTION

Ces dernières années, de nombreux travaux ont permis de comprendre et de mieux mesurer l'importance physiologique et pathologique de l'absorption des hydrates de carbones et du lactose en particulier. Jusqu'au début du siècle, du point de vue physiologique, la seule théorie qui prévalait était celle d'une digestion intraluminale effectuée par les "diastases" du suc intestinal. Mais plusieurs auteurs REID en 1901, PLIMMER (173), CAJORI (27) s'étonnaient des résultats contradictoires retrouvés expérimentalement. En effet, les concentrations enzymatiques du suc intestinal paraissaient insuffisantes pour assurer la "digestion" des hydrates de carbone. Ces auteurs suggéraient déjà l'existence de facteurs intra-cellulaires dans le déroulement physiologique de l'absorption des glucides et notamment des disaccharides.

Cette hypothèse de base émise permettait de franchir une étape fondamentale dans la compréhension des phénomènes de "digestion", mais ce n'est que de nombreuses années plus tard que deux illustrations venaient la confirmer :

- Ce furent tout d'abord les constatations cliniques de DURAND (72) et WEIJERS en 1958 et 1961 (208) qui publiaient le cas d'enfants incapables d'absorber certains disaccharides spécifiques.

- Puis, DAHLQUIST et BORGSTROM en 1961 (43) apportaient des arguments biochimiques et enzymologiques, en mettant en évidence les disaccharidases au niveau de l'intestin grêle, et en démontrant que les faibles concentrations enzymatiques intraluminales n'auraient aucun rôle dans les phénomènes d'hydrolyse et de digestion.

Au début de la dernière décennie seulement, on devait admettre que des mécanismes d'absorption des disaccharides étaient réalisés à l'intérieur même de la cellule intestinale et dépendaient plus exactement du rôle physiologique de la membrane apicale de cette cellule.

Dans l'alimentation quotidienne, c'est l'amidon qui représente l'apport polysaccharidique le plus commun. La "digestion" de l'amidon, mélange de molécules d'amylose et d'amylopectine, débute sous l'action des alpha amylases salivaire et pancréatique. Les dégradations successives permettent d'individualiser les disaccharides dans la lumière de l'intestin grêle. Ces disaccharides, combinaison chimique de deux oses simples, sont au nombre de cinq principaux : le maltose et l'isomaltose, association de glucose et de fructose ; le lactose association de galactose et de glucose et le tréhalose.

Comme nous venons de le voir, la plupart des disaccharides résulte des processus salivaires et pancréatiques de digestion. Exception à cette règle, le lactose et le saccharose restent les deux seuls disaccharides pouvant être ingérés directement sous cette forme. Dans ce cas, ils ne représentent pas les produits des dégradations successives gastrique et duodénale, et leur absorption apparaît comme étant exclusivement le fruit de mécanismes intra-cellulaires intestinaux.

Si le lactose, tel que nous l'avons étudié, représente une entité biochimique naturelle et simple, il constitue par le lait et ses dérivés qui en sont le support alimentaire, un apport original dont l'absorption résulte uniquement des phénomènes intra-cellulaires réalisés au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle.

Quels sont les mécanismes exacts de cette absorption ? cette étude physiologique franchie nous permettra de mieux envisager la physiopathologie du syndrome d'intolérance au lactose.

CHAPITRE I

METHODES D'ETUDE

A - METHODES D'ETUDE EXPERIMENTALE

I - METHODES D'ETUDE IN VITRO

Sur le plan expérimental, ces méthodes ont été la source de nos acquisitions actuelles. En premier lieu, ce sont les techniques histo-chimiques qui, en utilisant l'appareil de DARLINGTON et QUASTEL, ont permis l'analyse des sucres sur des préparations d'intestin grêle.

Actuellement, c'est la méthode du sac éversé d'HAMSTER, mise au point par WILSON et WISEMAN qui est utilisée. La "face muqueuse" externe de l'intestin grêle est mise en contact avec une solution de KREBS dans laquelle est introduit le sucre, dont on étudie l'absorption ; la face séreuse interne, par ligature des deux bouts, forme une cavité close qui, remplie du liquide de KREBS, permet d'effectuer des prélèvements, après absorption du sucre. L'éversion du sac permet un contact intime et étendu de la solution sucrée qui doit être absorbée par les villosités intestinales. Le faible volume de la cavité séreuse assure des variations rapides de la concentration du sucre absorbé et donc des mesures précises.

II - METHODES D'ETUDE IN VIVO

Au laboratoire, l'animal préparé, permet d'utiliser trois méthodes :

- soit l'anse intestinale isolée conserve ses connexions neurovasculaires et ses deux extrémités sont abouchées à la peau ; ce sont les fistules intestinales permanentes (4, 3) ou anses de Thiry et Vella (199, 204).

- soit l'anse intestinale est isolée entre deux ligatures et les études sont faites sur l'animal anesthésié.
- soit après canulation de la veine porte et du canal thoracique, on étudie le devenir des substances après l'absorption.

Chez l'homme, deux techniques sont utilisées : le repas d'épreuve peut être administré par voie orale, son devenir est étudié par analyse des prélèvements successifs effectués à l'aide d'une sonde mise en place au préalable à un niveau donné de l'intestin. Actuellement, les techniques de perfusion intestinale (175) apparaissent tout à fait adaptées pour permettre une étude étagée et précise des mécanismes physiologiques et physiopathologiques de l'absorption. Malheureusement, relativement pénibles à supporter, ces techniques demandent beaucoup de patience et de temps, et ne peuvent prétendre devenir des méthodes de pratique courante.

B - METHODES D'ETUDE CHEZ L'HOMME

Ces méthodes sont au nombre de quatre (83) :

- mesure directe ou indirecte de l'élimination urinaire et fécale du disaccharide ;
- analyses biochimiques sériques, reflet de la tolérance au disaccharide.
- visualisation radiologique des modifications morphologiques et dynamiques après surcharge.
- prélèvements biopsiques peroraux de la muqueuse jéjunale.

L'intérêt de ce mode de prélèvement est double, à la fois historique et pratique ; en effet, les progrès incessants de ces dix dernières années ont apporté des résultats très importants en permettant de mettre au point une méthode d'étude fidèle, précise et riche d'enseignements.

Les prélèvements autopsiques et chirurgicaux pratiqués auparavant étaient insuffisants sur le plan technique et d'aucun intérêt sur le plan pratique. Ces difficultés ont amené plusieurs auteurs à rechercher un moyen de prélèvement simple et peu traumatisant ; ainsi prenaient naissance les tentatives de prélèvement biopsiques par voie orale.

ROYER en 1955 (182) réalise une sonde pour biopsie duodénale et parvient comme SHINER (187) à pratiquer des biopsies jéjunales en 1956 avec une sonde d'un type voisin. La muqueuse aspirée par l'orifice latéral d'une capsule, est sectionnée par un couteau cylindrique actionné à distance par un fil d'acier. Cependant, ces sondes sont assez rigides et restent limitées au grêle proximal.

CROSBY en 1957 (41) réalise une sonde plus souple où le mouvement du couteau est déclenché par une simple aspiration. DEBRAY et RUBIN en 1959 (23) proposent une sonde, qui a été ensuite améliorée : sonde actuellement très souple comportant une double tubulure. La capsule est lestée par un ballonnet contenant du mercure. Le déclenchement du couteau s'effectue grâce à une pression hydraulique exercée dans la première tubulure et qui, en outre, amène le fragment biopsique à l'extérieur par la deuxième tubulure. L'orifice de la capsule s'ouvre à nouveau sous l'action d'un ressort après l'arrêt de la pression, permettant des prélèvements répétés, étagés le long du grêle. Il est utile d'utiliser le contrôle scopique pour diriger la sonde.

BRANBORG, RUBIN, QUINTON (23, 82) réalisaient la même année une sonde du même type, permettant des biopsies multiples.

D'autres auteurs ont proposé des types de sondes qui ne sont en général que des variantes des principales sondes que nous venons de décrire.

Une fois le prélèvement effectué, de nombreuses techniques sont venues enrichir nos connaissances sur la muqueuse intestinale. L'examen histologique classique reste très précieux et irremplaçable. Il est actuellement complété par toute une gamme de méthodes. Les unes à l'aide de la loupe binoculaire, sont destinées à étudier le relief de la muqueuse dont

la disposition exacte est difficile à saisir par une simple étude histologique en deux dimensions. D'autres sont destinées à faire une étude ultrastructurale à l'échelle de la cellule : il s'agit de la microscopie électronique à transmission. D'autres enfin, ont pour but de compléter l'étude morphologique de la muqueuse tout en essayant de mettre en évidence des mécanismes dynamiques ou fonctionnels dont elle est le siège. C'est le cas de l'histochimie et en particulier de l'histoenzymologie de l'immunofluorescence et de l'histo-autoradiographie.

Tous ces enseignements rendent compte de l'intérêt d'une telle technique et permettront l'analyse des mécanismes physiologiques et physiopathologiques de l'absorption.

CHAPITRE II

LES DISACCHARIDASES

A - INTRODUCTION

Lorsqu'un sucre est ingéré sous la forme d'un disaccharide, il ne peut être absorbé que s'il est hydrolysé. Cette hydrolyse sera réalisée au niveau de la bordure en brosse de la muqueuse de l'intestin grêle, sous l'action d'enzymes spécifiques : les disaccharidases. Les oses ainsi libérés sont absorbés de façon variable et franchissent la barrière intestinale. Longtemps, l'activité disaccharidasique se concevait comme étant celle du suc intestinal. Ce sont donc les méthodes d'intubation qui ont été les premières utilisées ; elles ont permis de constater qu'en fait, l'activité disaccharidasique du suc intestinal était très faible, et ne pouvait être responsable de l'hydrolyse des disaccharides ingérés. Il fallait donc admettre que les disaccharidases n'étaient pas "sécrétées", l'activité disaccharidasique faisant partie intégrante du rôle physiologique de la cellule intestinale.

CAJORI en 1933 (27) est le seul ayant fait mention d'une telle activité cellulaire comme l'indiquent ses travaux pratiqués chez le chien. Mais, le concept de "sécrétion" disaccharidasique n'a véritablement été aboli qu'à la suite des travaux de BORGSTROM et DAHLQUIST en 1957 (21) qui mettaient en évidence la localisation, la distribution, la nature et la spécificité des disaccharidases.

B - NATURE ET LOCALISATION DES DISACCHARIDASES

Actuellement, connaissant mieux l'existence et le rôle physiologique des microvillosités du pôle apical de la cellule intestinale, les résultats expérimentaux, histologiques et biochimiques permettent de situer les disaccharidases au sommet des microvillosités de la bordure en brosse, sur des structures microscopiques de 60 Angström (MILLER en 1961 (158), JOHNSON en 1967 (125), NORDSTROM en 1967 (165)).

Ces structures protéiniques de la bordure en brosse sont constituées de sous unités dont les éléments sont synthétisés dans le cytoplasme au contact des ribosomes puis transférés au niveau des microvillosités. A ce niveau, ces structures constituent le "glycocalyx", ou atmosphère péri-villositaire, organisé comme un fin réseau fibrillaire : le "fuzzy coat". Cette disposition accroît la surface d'échange entre cellule et lumière intestinale et favorise la rapidité d'action des disaccharidases. Elles agissent en scindant les disaccharides : le système de transport actif des monosaccharides vers le système vasculaire fonctionne ensuite : les divers résultats expérimentaux permettent d'affirmer que l'absorption des disaccharides se fait à la même vitesse que celle des monosaccharides administrés isolément. Ainsi, l'hydrolyse qui intervient véritablement en synergie avec l'absorption active, ne peut être considérée comme une étape ralentissant l'absorption. Les démonstrations ont été faites chez

le rat avec le maltose et le trehalose (DAHLQUIST (49, 54, 55, 56, 57)) mais aussi chez l'homme grâce aux techniques de perfusion (Mc MICHAEL, WEBB, DAWSON 1967 (154, 156, 218)).

C - DISTRIBUTION DES DISACCHARIDASES

C'est avec précision que les disaccharidases ont été localisées au niveau des microvillosités des cellules épithéliales. Par la suite, les dosages effectués à différents niveaux de l'intestin grêle ont permis de préciser la distribution de cette activité enzymatique et de constater qu'elle n'apparaissait pas de façon uniforme (DAHLQUIST (217, 53), NEWCOMER, Mc GILL 1966 (162)).

Cette activité est très faible au niveau des premier et deuxième duodénum. Elle croit ensuite pour atteindre un maximum au niveau du jéjunum et au début de l'iléon, c'est-à-dire dans le segment compris entre 100 et 255 cm de l'arcade dentaire (figure 3). Puis, au niveau de l'iléon terminal, l'activité disaccharidasique est nulle. Ainsi, au cours de l'exploration par prélèvement biopsique, il sera nécessaire de bien choisir le lieu de prélèvement. Les premières anses jéjunales après l'angle de Treitz, paraissent le lieu électif.

D - SPECIFICITE DES DISACCHARIDASES

Chez l'homme comme chez l'animal, la spécificité des disaccharidases a été étudiée essentiellement par deux méthodes : l'inactivation par la chaleur et la chromatographie sur colonne (57). En effet, lorsqu'une solution enzymatique est chauffée à une température suffisamment élevée,

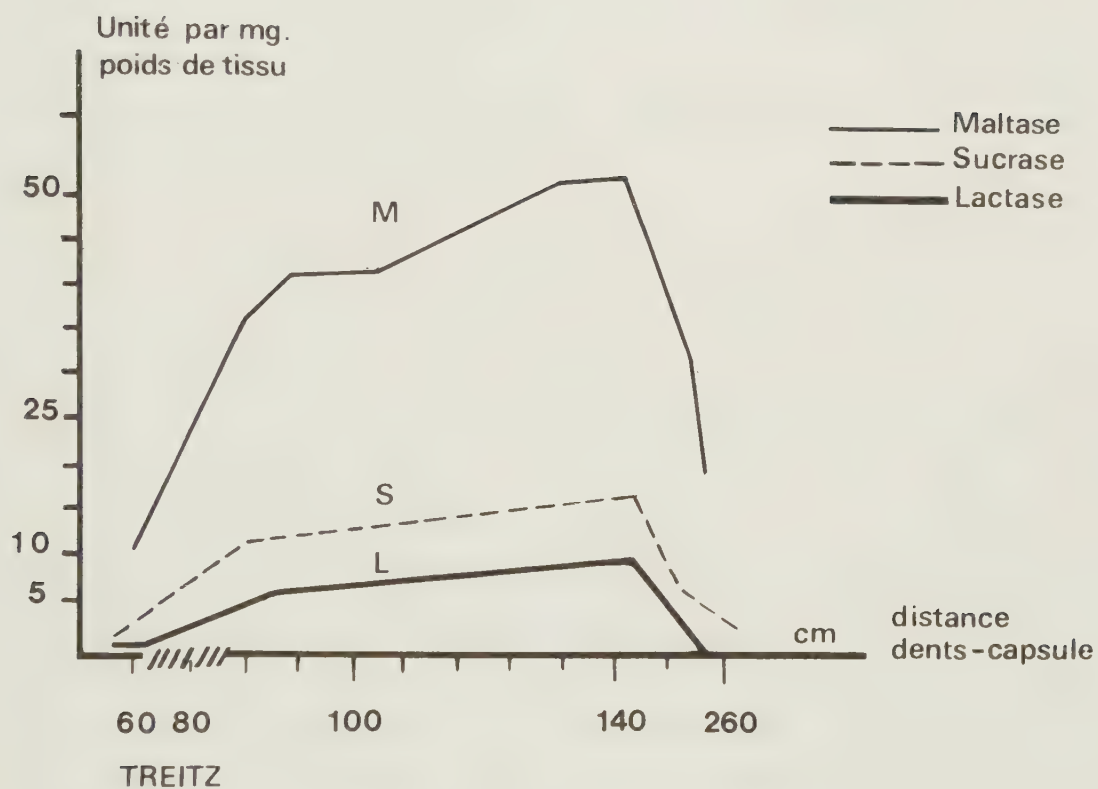


FIG. 3 Distribution des principales activités disaccharidasiques le long de l'intestin grêle

L'enzyme est inactivée suivant une cinétique d'ordre I. Ainsi, l'intervalle de température partant du début de l'inactivation jusqu'à l'inactivation totale, est habituellement inférieur à 10° et permet d'identifier la spécificité des disaccharidases avec précision et facilité.

Les nombreux travaux de DAHLQUIST 1961 et 1962 (46, 47), LODJA (149), de SEMENZA et AURICCHIO 1965 (185), de ASP, BERG, JUSSILA et SALMI 1971 (7) indiquent que l'activité disaccharidasique est assurée par huit enzymes différentes : cinq alpha-glucosidases et trois différentes bêta-galactosidases.

Les alpha-glucosidases ont une spécificité d'action pour les disaccharides de structure alpha-D-glucopyranoside tels que le maltose, le saccharose, l'isomaltose et le trehalose. La lactase de son côté assure l'hydrolyse des bêta-galactosides et des bêta-glucosides tels que le lactose et le cellobiose (tableau 1).

I - PLURALITE DES BETA-GALACTOSIDASES

La spécificité d'action de la lactase a pu être fractionnée par des techniques plus précises de chromatographie sur gel, en trois composantes aux propriétés différentes. Ce sont les travaux de GRAY en 1969 (91, 92), ASP et DAHLQUIST en 1971 (5, 6, 8) qui ont récemment développé une méthode permettant de doser quantitativement les trois bêta-galactosidases, sur des fragments biopsiques d'intestin grêle. (150). Pour l'étude et la compréhension des mécanismes d'absorption du lactose et surtout dans l'idée d'éclaircir le cadre étiopathogénique du syndrome d'intolérance au lactose, il paraît indispensable de détailler ces différentes activités bêta-galactosidasiques (tableau II et tableau III).

Il s'agit pour la première, d'une lactase spécifique dont l'activité maximale est atteinte à pH 6 ; c'est celle que nous avons située au niveau de l'extrémité supérieure des microvillosités de la cellule intestinale. Elle seule est responsable de l'hydrolyse du lactose in vivo.

ENZYME	ACTIVITE	SUBSTRAT NATUREL	LOCALISATION
MALTASE I A ou ISOMALTASE	Isomaltase 10% Maltase 50%	Oligo 1-6 Glucosides + 1-4 glucosides	BORDURE EN BROSSE
MALTASE I B ou SACCHARASE	Saccharase 100% Maltase 25%	Saccharase+ 1-4glucosides Saccharase+ 1-4glucosides	
MALTASE II	Maltase 15%	Maltose	
MALTASE III	Maltase 10%	Maltotriose	LYSOSOMES ou CYTOPLASME
TREHALASE	Trehalase 100%	Trehalose	
LACTASE I	Lactase 100% Cellobiase 100%	Lactose Cellobiose	
LACTASE II LACTASE III		Lactose O	

TABLEAU N° I

Classification, spécificité et localisation des disaccharidases
de l'intestin grêle (d'après DAHLQUIST)

Localisation	Poids moléculaire	pH optimum	Substrats	Inhibition par PCMB 0,1mM
Lactase (Enzyme I) Bordure en brosse	280 000	5,5-6,0	Lactose Cellobiose O.N.P.G. P.N.P.G.	-
Hétéro- β - Galactosidase (Enzyme III) Cytoplasme	80 000	5,5-6,0	O.N.P.G. P.N.P.G. B.N.G., P.G.	÷
Galactosi- dase acide (Enzyme II) Lysosomes	156 000 660 000	3,0-3,5	Lactose O.N.P.G. P.N.P.G., B.N.G. P.G., 2-N.G.	+

Tableau n° II : Principales caractéristiques des β -Galactosidases de l'intestin humain (d'après ASP et DAHLQUIST, modifié)

SUBSTRATS NATURELS :		
β - D - Galactosido-1,4-D-Glucose		Lactose
β - D - Glucosido-1,4-D-Glucose		Cellobiose
SUBSTRATS ARTIFICIELS :		
o- Nitrophényl- β - D- Galactoside ..		O.N.P.G.
p- Nitrophényl- β - D- Galactoside ..		P.N.P.G.
6 - Bromo-2-Naphtyls- β -D-Galactoside		B.N.G.
Phényl- β - D - Galactoside.....		P.G.
2-Naphtyl - β - D - Galactoside		2-N.G.
INHIBITEURS :		
p - Chloromercuribenzoate		P.C.M.B.

Tableau n° III : Principaux substrats et inhibiteurs utilisés
pour la caractérisation des β - Galactosidases

On met en évidence ensuite un acide bêta-galactosidase dont l'activité maximum est atteinte à pH 4,5 et dont le siège se trouve être les lysosomes intra-cellulaires (1). Cette bêta-galactosidase est capable d'hydrolyser le lactose seulement in vitro. Sa véritable fonction physiologique se limite au métabolisme intra-cellulaire des glycolipides (HULTBERG ; DAHLQUIST 1970 (119)).

Enfin, il existe une hétéro-bêta-galactosidase dont l'activité maximum est atteinte également à pH 6. Si elle est capable d'hydrolyser un certain nombre de bêta-galactosides synthétiques, elle reste incapable d'hydrolyser le lactose. Cette troisième bêta-galactosidase se retrouve au niveau du cytoplasme de la cellule et son rôle physiologique s'intègre au métabolisme des gluco-cérébrosides (HULTBERG 1970 (120)).

Cette différenciation de l'activité lactasique en trois bêta-galactosidases prend son intérêt dans le cadre de l'intolérance au lactose : la carence enzymatique dans ce cas, serait-elle globale ou sélective ? Les autres bêta-galactosidases, lysosomiale et cytoplasmique, auraient-elles une activité de suppléance ?

Les réponses à ces questions sont formelles, comme les travaux récents de ASP, BERG, DAHLQUIST et JUSSILA 1971 (7) l'ont montré. En effet, l'activité de l'acide bêta-galactosidase et de l'hétéro-bêta-galactosidase ne présente aucune différence significative entre le groupe témoin exploré (seize sujets) et le groupe porteur d'une carence spécifique en lactase (dix-neuf sujets).

Ces enzymes, acide bêta-galactosidase et hétéro-bêta-galactosidase, ont des fonctions dans le métabolisme intra-cellulaire sans aucune relation possible avec la lactase, qui elle seule, par son rôle d'hydrolyse du disaccharide, intervient dans l'absorption du lactose.

II - DEVELOPPEMENT DES DISACCHARIDASES

Il existe d'importantes variations des disaccharidases suivant les espèces comme ont permis de le constater de nombreux auteurs : TACHIBANA 1929 (198), BECKER 1954 (14), BAILEY 1956 (10), WALKER 1959 (206) et DEGROOT (62). C'est ainsi que chez l'animal, et notamment

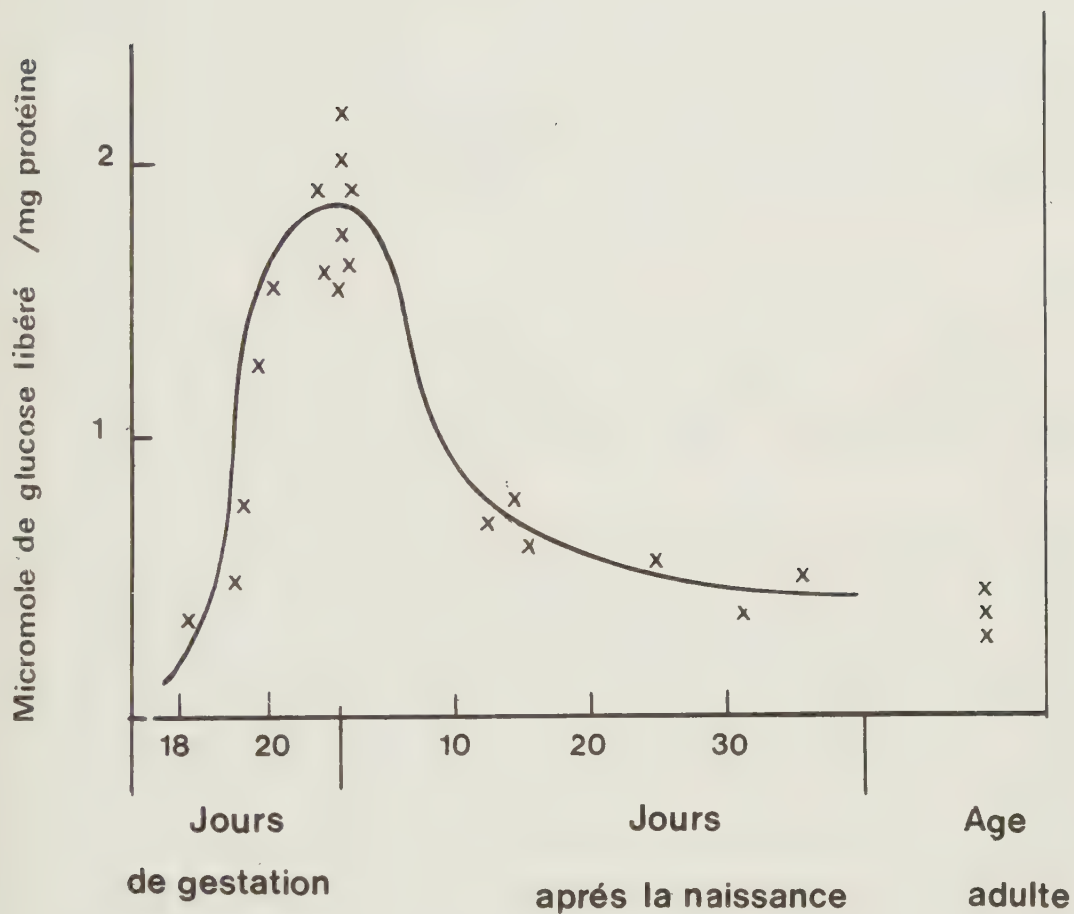
chez le porc, les alpha-glucosidases absentes à la naissance, ne se développent que progressivement au cours de la croissance, rendant réalisable l'absorption du saccharose et du maltose à l'âge adulte (44).

Chez l'homme, on constate également des différences suivant les disaccharidases : au cours de la vie foetale, ce sont les alpha-glucosidases qui apparaissent les premières : dès la douzième semaine pour l'isomaltase et l'invertase, dès la vingtième semaine pour la tréhalase. En ce qui concerne la lactase, les travaux de DOELL et KRECHMER en 1962 (69) puis de LINDBERG et DAHLQUIST en 1966 (54) nous apportent deux notions importantes à retenir : d'une part, la bêta-galactosidase apparaît tardivement chez le fœtus, aux derniers jours de la gestation. Ainsi, chez l'animal comme le rat, l'activité lactasique, nulle au début de la gestation, s'accroît brutalement vers le vingtième jour au moment même où apparaît la synthèse du lactose au niveau de la glande mammaire. D'autre part, cette activité enzymatique de la lactase maximum à la naissance, persiste au cours de la période d'allaitement dite périnatale ; puis, dès la troisième année de la vie, elle décroît pour atteindre à l'âge adulte un seuil d'activité minimum qui se maintiendra tout au long de la vie (69) (figure 4).

III - LA LACTASE ET LE PRINCIPE D'ADAPTATION

Nous le voyons, le problème de la connaissance précise du mécanisme induisant, chez l'adulte normal, une diminution importante mais partielle de l'activité lactasique, nous est posée : est-ce l'exemple typique d'une maladie de l'adaptation, ou doit-on évoquer une cause génétique ?

De nombreux travaux ont essayé de répondre à cette question ; les premiers en date ont été ceux de PLIMMER en 1906 (173), qui concluaient temporairement une série d'expériences faites chez le rat, en



c

FIG. 4 Activité de la lactase au niveau
du jejunum chez le rat au cours
du développement

(D'après DOELL et KRETCHMER)

affirmant que l'activité de la lactase, était une adaptation directe de l'organisme à l'apport de lactose par l'alimentation.

Quelques années plus tard plusieurs auteurs parvenaient aux mêmes conclusions (GIRARDET 1964 (88), BOLIN 1969 (17)). Mais leurs travaux sont apparus critiquables, tant les conditions physiologiques de la vie animale n'étaient pas reproduites.

Actuellement, il apparaît de façon certaine, chez l'animal comme chez l'homme, que la diminution de l'activité de la lactase intestinale n'est pas secondaire à la diminution du substrat de lactose contenu dans l'alimentation quotidienne à l'âge adulte. La lactase chez l'homme est une enzyme non adaptable.

Ce sont les travaux de AMNACH SRIRATANABAN 1971 (2), chez l'animal, qui en furent une première preuve. Utilisant des souriceaux naissants il leur apporte, dès après le sevrage, une alimentation dont la concentration quotidienne de lactose fournissait le même nombre de calories qu'au cours de la période d'allaitement. Dans les semaines qui suivirent, l'activité de la lactase, chez ce groupe d'animaux, a été tout à fait superposable à celle d'un groupe témoin. FISHER 1957 (78), KOLODOVSKY 1965 (141), REDDY (176), BROITMAN 1968 (25), CAIN 1969 (26), FERGUSON 1973 (75) aboutissaient aux mêmes résultats expérimentaux.

Chez l'homme les essais effectués ont apporté les arguments nécessaires pour nous permettre d'affirmer définitivement que le déficit en lactase ne pouvait avoir comme support physiopathogénique une insuffisance d'adaptation. Ce sont les travaux de KEUSCH 1969 (137) et surtout de GILAT et coll. 1972 (87) qui en sont l'illustration la plus satisfaisante. L'expérience pratiquée sur une longue période (six à quatorze mois) a été faite chez des sujets volontaires dont l'activité de la lactase intestinale était insuffisante. Ceux-ci devaient ingérer, sans interruption, une dose quotidienne de surcharge équivalente à un litre de lait environ. Les dosages de l'activité disaccharidasique, sur des prélèvements biopsiques de muqueuse intestinale, ont été effectués chez tous

les sujets avant et après la période de surcharge. Au terme de ces explorations les auteurs pouvaient conclure : "Aucune variation, en ce qui concerne l'activité de la lactase et des autres disaccharidases, n'a pu être notée. Cliniquement, après une période d'adaptation variable, tous les sujets toléraient de façon remarquable le supplément lacté indiqué. La lactase est une enzyme non adaptable".

L'étude approfondie des disaccharidases, leur siège électif, leur répartition au niveau de l'intestin grêle, leur spécificité d'activité, leur nature et le rôle précis qu'elles tiennent dans l'absorption des sucres, sont autant de critères qui nous aident à mieux comprendre tous les désordres pathologiques, encore non individualisés. Les grands progrès ont été ceux de l'histologie et de la biochimie et de leurs techniques précises et discriminatoires.

De ROYER 1955 (182) et DAHLQUIST 1957 (21, 217) jusqu'à nos jours, ce sont les progrès incessants de l'histologie qui nous permettaient de franchir les étapes importantes dans l'analyse des processus d'absorption des disaccharides. Avec ROYER, ce fut l'apport des techniques de prélèvement biopsique per oral, alors que DAHLQUIST mettait en évidence chez l'homme des disaccharidases intestinales et leur spécificité. Les disaccharides, combinaison chimique de deux oses simples ne peuvent être absorbés que s'ils sont au préalable hydrolysés. Cette première étape est réalisée sous l'action d'enzymes spécifiques, les disaccharidases, situées au niveau de la bordure en brosse des cellules de l'intestin grêle. Simultanément, des mécanismes d'absorption permettent aux sucres libérés de franchir la barrière intestinale.

La liaison intime entre ces deux processus explique les difficultés d'exploration et d'analyse des mécanismes physiologiques de ce qu'il est actuellement préférable d'appeler "hydrolyse-absorption" des disaccharides.

Connaissant mieux l'existence et le rôle des microvillosités du pôle apical de la cellule intestinale dont les différentes structures sont si proches les unes des autres et organisées de manière si coopérative, nous pouvons considérer la bordure en brosse comme une unité fonctionnelle où hydrolyse et absorption sont parfaitement intégrées.

CHAPITRE III

ABSORPTION DES MONOSACCHARIDES INDIVIDUALISES PAR L'HYDROLYSE

A - INTRODUCTION

C'est au niveau de l'intestin grêle qu'a lieu l'absorption des disaccharides et des hexoses. Les disaccharides peuvent être absorbés directement ; mais seules de très faibles quantités seront absorbées de cette façon, l'étape essentielle et préalable pour le franchissement de la barrière intestinale devant être l'hydrolyse du disaccharide en deux oses simples. Cette hydrolyse est assurée par les enzymes spécifiques que sont les disaccharidases. Les sucres ainsi libérés peuvent être absorbés de façon passive par simple diffusion. Ce processus d'absorption ne peut se réaliser contre un gradient de concentration et ne se trouve pas sous la dépendance du métabolisme cellulaire. D'autre part, l'entraînement par l'eau peut être un moyen de diffusion à travers les pores de la membrane entérocytaire.

Cependant, il existe un dernier mécanisme d'absorption des sucres ou mécanisme d'absorption active. Elle se fait contre un gradient de concentration et sa force motrice provient directement du métabolisme énergétique cellulaire. Ce mécanisme d'absorption concerne 99 % des glucides ingérés et notamment des monosaccharides (glucose - galactose) individualisés par les processus d'hydrolyse.

B - ABSORPTION ACTIVE

C'est à la suite des travaux expérimentaux de CORI en 1925 (35), sur la vitesse d'absorption des différents monosaccharides au niveau du tractus intestinal chez le rat que des efforts particuliers ont été entrepris pour tenter d'expliquer la rapidité d'absorption du glucose et du galactose au niveau de l'intestin grêle (tableau IV). Ces deux sucres, comme le démontraient les travaux de CORI, étaient absorbés beaucoup plus vite qu'aucun autre sucre ; ainsi leur transport paraissait être sous la dépendance de processus hautement spécifiques (figure 5).

Pour expliquer ces résultats expérimentaux, LASZT en 1933 (217) formulait la théorie de la phosphorylation. Selon cette hypothèse, les sucres "transportés activement" devaient être phosphorylés par une hexokinase à la surface muqueuse de l'épithélium. Cette phosphorylation permettait d'inhiber l'excrétion possible du sucre vers la lumière intestinale. Ensuite, après avoir traversé la cellule entérocytaire, les oses étaient déphosphorifiés par une phosphatase lors du passage dans le circuit vasculaire.

Actuellement, grâce aux travaux de CRANE en 1960 (37) et de WILSON en 1962 (214, 215, 217), nous connaissons les caractères spécifiques des sucres à transport actif. Ils démontraient tout d'abord, en utilisant des dérivés non phosphorylés du glucose et du galactose que l'absorption de ces dérivés était aussi rapide que celle des oses simples, le glucose et le galactose. Ecartant ainsi toute possibilité de phosphorylation, la théorie de LASZT n'expliquait plus les principes du transport actif.

MONOSACCHARIDES	VITESSE D'ABSORPTION
Galactose	110
Glucose	100
Fluctose	43
Mannose	19
Xylose	15
Arabinose	9

TABLEAU n° IV

Vitesse relative d'absorption des monosaccharides au niveau de l'intestin grêle . Référence : vitesse d'absorption du glucose : 100

VITESSE D'ABSORPTION

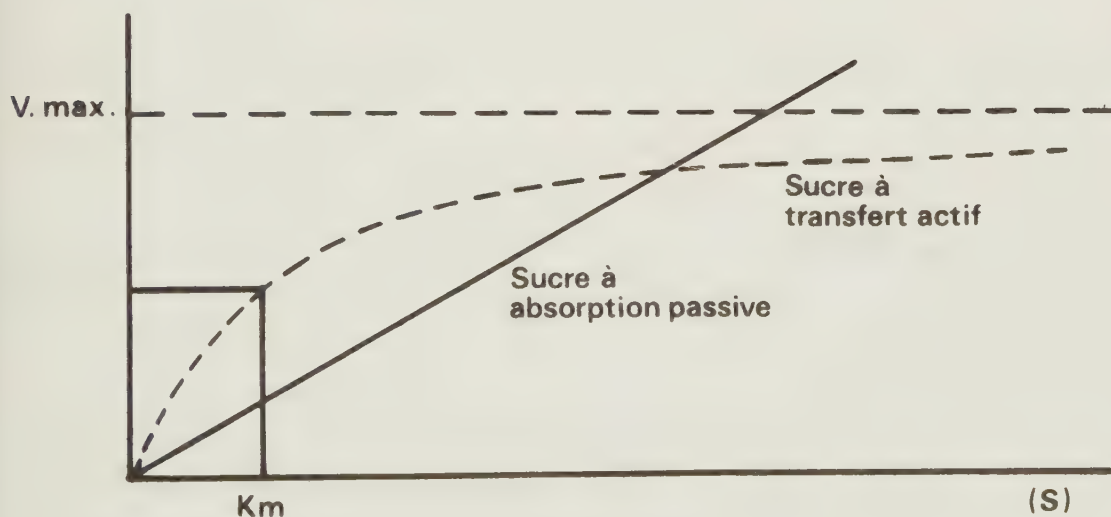


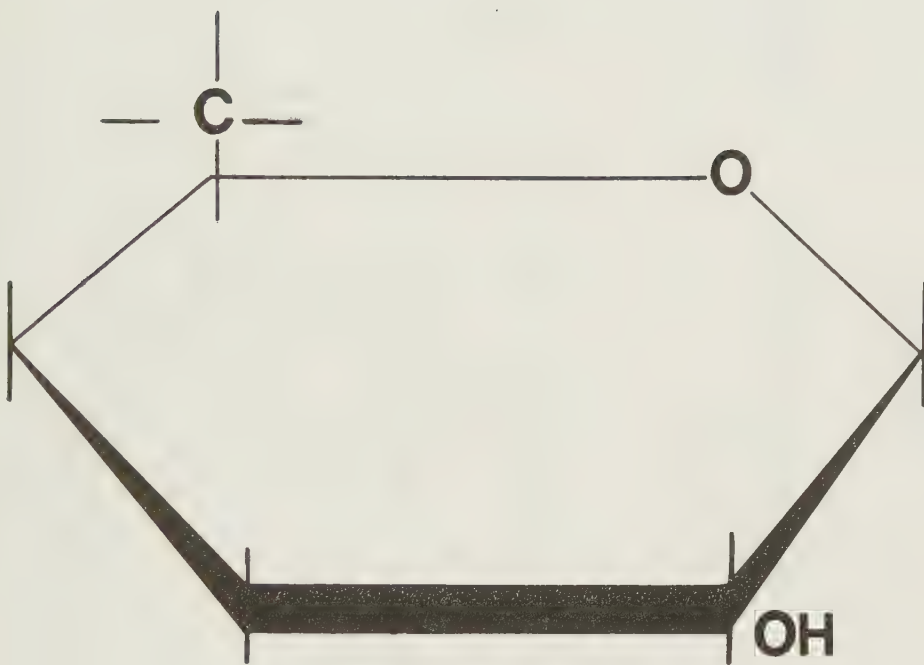
FIG. 5 :

Corrélation entre la concentration du sucre dans la lumière intestinale et sa vitesse d'absorption. La corrélation est linéaire pour les sucres à absorption passive. Elle est hyperbolique pour les sucres à transfert actif tendant vers une vitesse maxima d'absorption (V max.). Km représente la concentration de sucre qui donne une vitesse d'absorption = 1/2V.max.

D'autre part, CRANE et WILSON (216) démontraient que seule la stéréospécificité des sucres représentait la condition d'une absorption active. Les sucres à transport actif sont tous des hexoses ; les six atomes de carbone sont disposés selon la structure cyclique du D pyranose, forme libre la plus répandue des glucides. Cette cyclisation est déterminée par la liaison hémiacétal intra moléculaire entre le groupement aldéhyde du carbone C_1 ($-C-HO$) et le groupement hydroxyle du carbone C_5 ($-C-HOH$). La forme D pyranique dépend de la position définitive du groupement hydroxyle en C_5 après cyclisation. Glucose et galactose répondent à ces critères précis de stéréospécificité (figure 6).

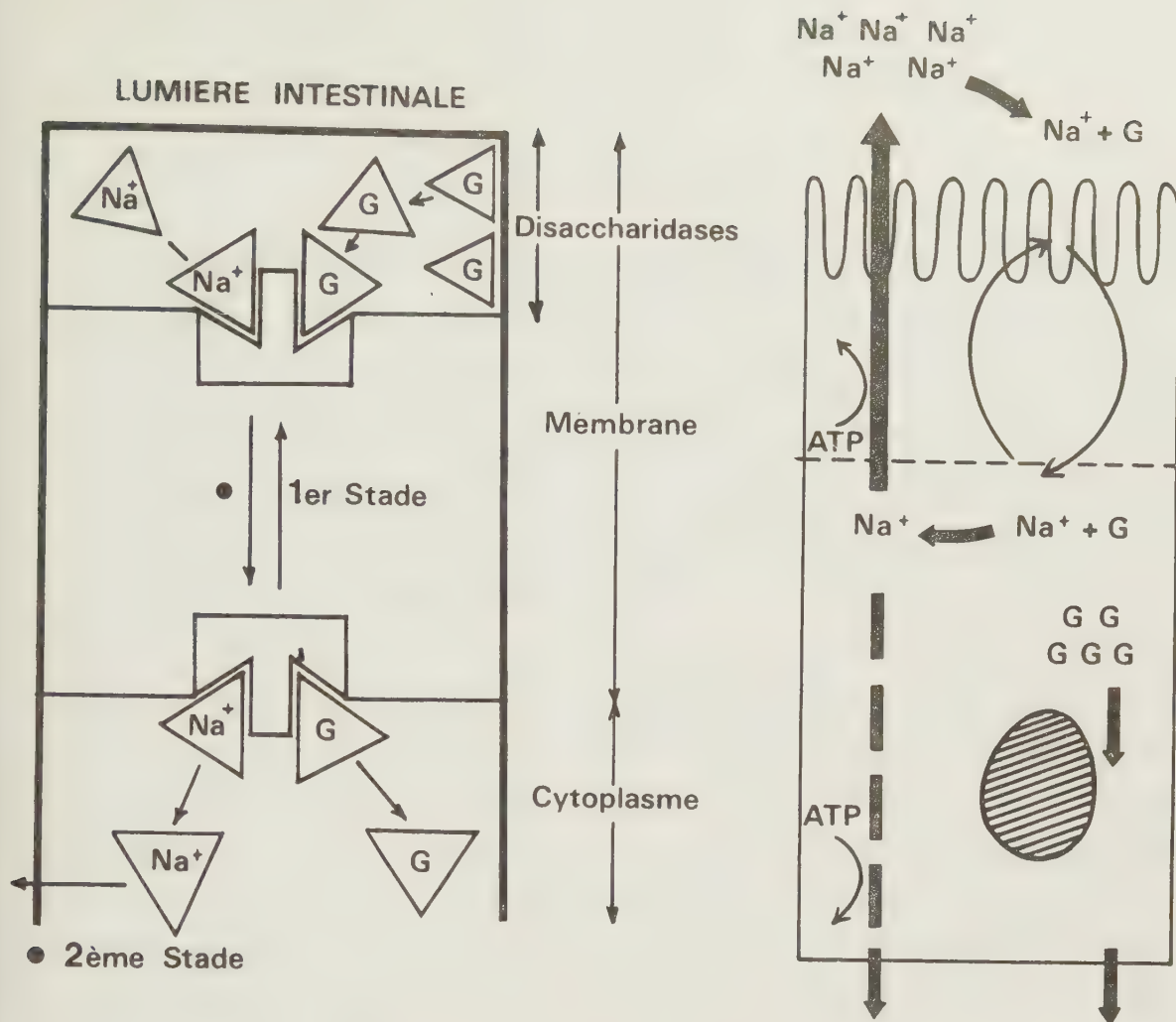
Tous les résultats expérimentaux obtenus permettaient de nombreuses hypothèses quant à l'existence de véritables supports histologiques et biochimiques des disaccharidases et du système actif d'absorption des monosaccharides. Les premières suggestions ont été par CRANE en 1962 (38, 216) : l'hydrolyse du disaccharide étant réalisée au niveau de la membrane de la bordure en brosse de la cellule épithéliale intestinale, le système actif d'absorption doit être situé à côté des sites enzymatiques d'hydrolyse afin de réaliser la synergie de l'absorption.

Dès 1967, CRANE (40, 216, 217), connaissant mieux l'existence, la structure et le rôle des microvillosités du pôle apical de la cellule intestinale, affirmait l'existence d'un transporteur spécifique au niveau de la zone lipidique de la membrane cellulaire. Ce transporteur fixe les sucres répondant aux seuls critères de stéréospécificité, son fonctionnement est directement lié au sodium intra-cellulaire, et s'effectue dans une double direction (insorption-exsorption). Ce transporteur reste indépendant de tout système énergétique ; son rôle "facilite la diffusion" de substrats hydrophiles (tels que les hydrates de carbone) au cours de leur passage dans la phase lipidique de la membrane cellulaire ; il ne peut en aucun cas concentrer les sucres contre un gradient de concentration (figure 7). A côté de ce transporteur sodium-



Structure à 6 atomes de carbone forme cyclique
du D Pyranose groupe hydroxyle libre fixe au
niveau du carbone C₂

FIG. 6 Stéréospécificité des sucres à transport actif



- 1er stade : Transfert du sucre à travers la phase lipidique de la membrane par un transporteur.
- 2ème stade : Pompage actif du Na⁺ intra-cellulaire hors de la cellule par une pompe à Na⁺ nécessitant de l'énergie (ATP).

FIG. 7 : MECANISME DU TRANSPORT ACTIF DES SUCRES SELON L' HYPOTHESE DE CRANE

dépendant, il existe un système énergétique intra-cellulaire qui, utilisant l'A.T.P., favorise le retour du sodium vers l'extérieur de la cellule et assure une concentration sodée intra-cellulaire toujours constante (figure 7). Le travail simultané de ces deux systèmes "diffusion facilitée" et "pompe à sodium" permet l'accumulation à l'intérieur de la cellule des sucres absorbés qui sont ainsi absorbés activement contre un gradient de concentration et ne peuvent retourner vers la lumière intestinale (figure 7).

De nombreux auteurs s'étaient rendus compte du rôle important joué par le sodium au cours des mécanismes d'absorption du glucose et du galactose (RIKLIS et QUASTEL 1958 (179), CRANE 1965 (39), Mc MICHAEL, WEBB, DAWSON 1967 (156, 218)). Mais cependant, CRANE a le mieux étudié l'ensemble des problèmes posés par l'absorption de ces sucres : leur stéréospécificité, la possibilité de transport contre un gradient de concentration grâce à l'interréaction entre le transport du sucre et celui du sodium et le siège exact des mécanismes de transport actif.

Plus récemment, d'autres expérimentations comme celles de OLSEN et INGELFINGER (167) ont confirmé chez l'homme l'hypothèse établie par CRANE.

Nous avons évoqué comme reflet de l'absorption des disaccharides la possibilité d'une synergie "hydrolyse-absorption". L'histobiochimie de la membrane cellulaire et des microvillosités nous confirme la réalité de ces processus physiologiques :

- l'hydrolyse des disaccharides par les enzymes spécifiques de la bordure en brosse libre des monosaccharides ;

- ceux-ci, restant en contact intime avec les microvillosités pénètrent à l'intérieur de la cellule, au travers de la phase lipidique, grâce à un médiateur qui facilite la diffusion ;

- un mécanisme énergétique permet de concentrer les sucres à l'intérieur de la cellule.

Leur absorption intestinale réalisée, glucose et galactose suivent le courant circulatoire portal pour rejoindre le lieu électif de leur métabolisme.

CONCLUSION

Les diverses méthodes d'étude, expérimentales et pratiques, nous ont permis de découvrir le mécanisme physiologique de l'absorption des disaccharides et en particulier du lactose.

De cette étude, deux idées peuvent être dégagées pour comprendre à quel point le lactose et son absorption représentent une entité bien particulière :

Il s'agit d'une part d'un disaccharide naturel, synthétisé au niveau de la glande mammaire, tout à fait caractérisé du point de vue diététique.

D'autre part, ingéré exclusivement sous cette forme, son absorption ne nécessitant pas les digestions successives salivaire et pancréatique dépend uniquement des mécanismes cellulaires intestinaux.

L'histologie et la biochimie largement développées ces dix dernières années, nous permettent de mieux comprendre les processus physiologiques d'hydrolyse et d'absorption active de ce disaccharide au niveau des micro-villosités de la cellule épithéliale de l'intestin grêle (19).

L'hydrolyse de ce disaccharide apparaît comme étant une étape essentielle de l'absorption ; l'importance du rôle de la lactase, disaccharidase spécifique qui réalise cette hydrolyse, apparaît avec évidence.

En réalité, l'exacte connaissance de tous ces mécanismes physiologiques était indispensable pour analyser et discuter les problèmes posés par l'intolérance au lactose.

L'intolérance au lactose est-elle spécifique ou non spécifique ? Est-elle acquise ou primitive ? (188, 189)

L'INTOLERANCE AU LACTOSE CHEZ L'ADULTE
SES MOYENS D'EXPLORATION ET SES CAUSES

Individualisée chez le nouveau-né en 1958 par DURAND (71), en 1959 par HOLZEL (112), l'intolérance au lactose a été décrite ensuite chez l'adulte par DAHLQUIST (50) et AURICCHIO en 1963 (9). Depuis, les observations se sont multipliées ; certaines témoignent bien d'un déficit isolé et spécifique en lactase ; mais beaucoup peut-être ont été rangées abusivement dans ce cadre et ne traduisent qu'une intolérance secondaire compliquant d'autres affections digestives caractérisées par des altérations de la muqueuse, par une diminution des autres activités disaccharidasiques, et enfin par le caractère acquis plus ou moins durable de l'intolérance au lactose.

Le diagnostic de cette intolérance au lactose doit être porté sur des critères précis tant cliniques que biochimiques, histologiques, enzymologiques et radiologiques. Les critères biochimiques et enzymologiques permettent de définir la notion d'intolérance spécifique au lactose ; les critères histologiques sont indispensables pour préciser s'il s'agit d'une intolérance primitive ou secondaire. Les critères radiologiques ne sont que le reflet du syndrome clinique dont nous devons apprendre à rechercher le diagnostic étiologique.

CHAPITRE I

LES CRITERES DU DIAGNOSTIC

A - LE TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique de l'intolérance au lactose se résume en des troubles dyspeptiques et de la diarrhée apparaissant après l'inges-

tion de lait (129). Ces troubles dyspeptiques peuvent être divers : douleurs abdominales diffuses, flatulence, météorisme débutant quinze à trente minutes après l'absorption de boisson lactée. Mais, la diarrhée est le principal symptôme fait d'une ou plusieurs selles liquides souvent matinales, survenant une demi-heure à deux heures après le petit déjeuner. C'est ainsi que MILLER (158) rapporte l'observation caractéristique d'une de ses malades qui, sur le chemin de son bureau était forcée d'aller à la selle plusieurs fois, puis n'éprouvait aucun autre dérangement au cours de la journée.

Chez l'adulte, le retentissement sur l'état général existe sûrement ; les symptômes de l'intolérance disparaissent après suppression du lait de l'alimentation. D'autre part, l'intensité des symptômes varie suivant les malades en fonction du déficit enzymatique (213). Cependant, on sait actuellement qu'une insuffisance lactasique nette peut s'accompagner d'une excellente tolérance, reflet d'une adaptation clinique certaine.

L'étude physiopathologique de ces manifestations cliniques a été faite avec soin au cours de travaux récents tels que ceux de KERN et coll. (134), LAUNIALA (144), NICHOLAS et coll. en 1971 (164). L'absence de lactase entraîne une accumulation du lactose dans la lumière intestinale. Une partie de ce lactose va diffuser passivement à travers la paroi intestinale proportionnellement à sa concentration, et d'autant plus qu'il existera des altérations pariétales. Après passage dans la circulation le lactose est éliminé par le rein, ce qui explique la lactosurie. Le lactose non hydrolysé restant dans l'intestin, détermine une surcharge osmotique égale à celle du mannitol, sucre non absorbé. La sécrétion liquidienne qui est ainsi provoquée se fait essentiellement au niveau de l'estomac, du duodénum et du jéjunum. Parvenue au niveau de l'iléon, la solution apparaît diluée sept fois, ce qui explique l'accélération du transit intestinal et la diarrhée. D'autre part, au niveau du colon, l'absorption liquidienne observée

normalement est inhibée et le lactose non absorbé subit une fermentation bactérienne entraînant la formation d'acide lactique et d'acides organiques à chaîne courte qui expliquent l'acidité de la diarrhée. Enfin, une partie du lactose encore non dégradé sera éliminée dans les selles.

Si le tableau clinique de l'intolérance au lactose nous paraît tout à fait caractéristique, la symptomatologie, d'un sujet à l'autre, peut être très variable, voire même absente. C'est dire l'intérêt qu'il y a de ne pas se contenter de ce seul critère clinique, mais de préciser le diagnostic à l'aide d'arguments plus spécifiques (RIBET et coll. 178).

B - CRITERES RADIOLOGIQUES

L'examen radiologique peut apporter certains arguments. Il a l'avantage de correspondre à l'étude morphologique et dynamique du transit intestinal lors du passage du bol alimentaire.

C'est LAWS et NEALE en 1966 (145) qui les premiers proposaient cette méthode de diagnostic fort séduisante, simple et fidèle. On fait ingérer au sujet à jeun 25 grammes de lactose dilué dans 120 millilitres de micropaque sulfaté pur. Deux clichés radiographiques sont pris, trente minutes et une heure après l'ingestion. Dans le cadre de l'intolérance au lactose, nous allons pouvoir observer des aspects du type "grêle fonctionnel", c'est-à-dire : dilution de la colonne barytée qui est dispersée au niveau des anses intestinales dilatées, le transit intestinal apparaissant accéléré et le colon le plus souvent atteint en une heure.

Secondairement, une autre épreuve peut être réalisée soit en remplaçant le lactose par un mélange de glucose-galactose, soit en faisant ingérer la baryte seule. Il faut noter cependant que de nombreuses spécialités de sulfate de baryum contiennent de la méthylcellulose ou autres substances hydrophiles, parfois même de petites

quantités de lactose (5 %) utilisées comme agent dispersant.

Quoi qu'il en soit, la corrélation entre des anomalies radiologiques précédemment décrites et l'activité lactasique est excellente. Ce test radiologique original représente donc un examen d'orientation tout à fait satisfaisant.

Nous citerons pour référence les travaux détaillés pratiqués à Prague, à l'Institut de Nutrition Humaine, par PIRK et SKALA (172). Ils ont parfaitement étudié, par rapport à un groupe témoin normal et par ces méthodes radiologiques, la réponse fonctionnelle du tractus intestinal au cours de l'ingestion de lait chez des sujets intolérants au lactose. Cette étude comparative a été faite en utilisant dans un premier temps du lait et dans un deuxième temps une autre forme de lait dans lequel le lactose est remplacé par du saccharose. Cette étude nouvelle nous apparaît intéressante car elle permet de développer une nouvelle voie de discussion. En effet, si, en cas d'intolérance, l'hyper-sécrétion hydrique au niveau de l'estomac est reconnue par tous, il existe également un retard net à l'évacuation gastrique. Tout se passe comme si l'estomac, par stimulation hormonale ou nerveuse, avait en cas d'intolérance un rôle de protection. La vidange parcimonieuse du contenu gastrique permettrait une absorption étalée, progressive et finalement aussi efficace du disaccharide. L'activité motrice et physiologique de l'estomac tend naturellement à s'adapter aux conditions d'absorption.

Vue sous cet angle, l'étude radiologique, à la fois morphologique et dynamique, approche la réalité des phénomènes physiologiques de digestion.

C - CRITERES BIOCHIMIQUES

La nécessité d'évaluer directement ou indirectement l'importance du trouble enzymatique a favorisé le développement des méthodes biologiques.

Plusieurs auteurs (FISHER 1965 (79), DESAI 1967 (68), KERN 1968 (135), JUSSILA 1969 (130, 131)) s'inspirant des tests d'hyperglycémie provoquée, ont détaillé et analysé les courbes glycémiques après un repas de surcharge en lactose.

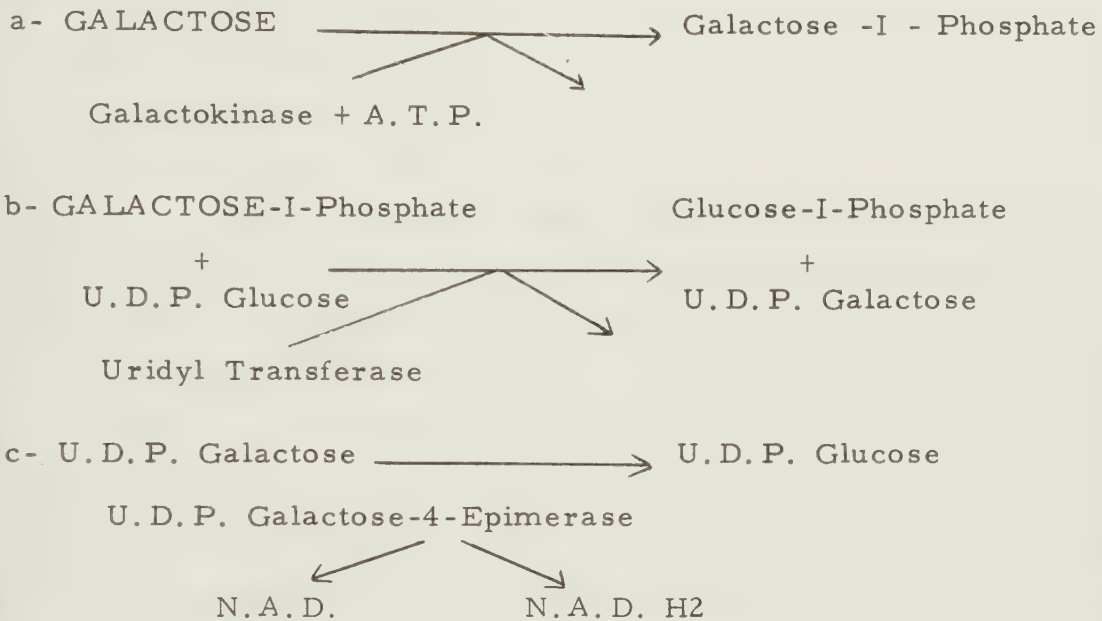
ISOKOSKI, JUSSILA et SARNA en 1972 (121) mettent au point une méthode simple et discriminatoire qui permet le diagnostic d'une malabsorption au lactose. Il s'agit du test de tolérance au lactose sensibilisé par l'injection d'éthanol, au cours duquel on étudie les variations de la galactosémie et de la glycémie.

Cette épreuve biologique représente en théorie l'image biochimique des processus d'hydrolyse-absorption du lactose. Pour les auteurs, la spécificité de la méthode est remarquable atteignant 89 à 97 %, et la sensibilité parfaite 96 à 100 %. Ces méthodes s'inspirent des processus physiologiques de l'absorption : hydrolyse du lactose, libération dans la circulation générale des monosaccharides (glucose et galactose) directement utilisables par le foie, le rôle du foie étant précisément de transformer le galactose en glucose, stocké sous forme de glycogène.

Quel est le rôle et l'importance de l'éthanol au cours de ce test ? L'oxydation intra-hépatique de l'éthanol est une réaction prioritaire qui aboutit à la transformation de N.A.D. en N.A.D. H₂. Or, au niveau du foie, le N.A.D. H₂ est un puissant inhibiteur de l'enzyme "U.D.P. - Galactose-quatre-épimérase" qui assure la conversion de l'U.D.P. - galactose en U.D.P. - glucose (tableau V). Ainsi, le galactose non fixé par le foie peut être dosé au niveau de la circulation périphérique. C'est le dosage de la galactosémie qui donne à cette méthode son individualité et en accroît la valeur.

D - CRITERES HISTOLOGIQUE ET ENZYMOLOGIQUE

Comme nous venons de le voir, les méthodes radiologiques utiles comme test d'orientation ont été complétées par des épreuves



- a) Phosphorilation du galactose en présence d'A.T.P. et d'une galactokinase.
- b) En présence d'Uridyl transferase, le galactose phosphorilé est transformé en U.D.P. Galactose
- c) Le N.A.D. est indispensable pour permettre l'action de l'U.D.P. Galactose-4-Epimérase.

TABLERAU n° V

Métabolisme intra-hépatique du galactose

biologiques dynamiques dont les résultats paraissent plus objectifs. L'appréciation de l'activité lactasique au niveau de la muqueuse intestinale devrait en théorie nous apporter le critère de certitude. Nous avons développé, au cours de la première partie, l'intérêt pratique des tentatives de prélèvement par biopsie perorale. Nous envisagerons à présent leur intérêt diagnostique.

Personnellement c'est la sonde hydraulique de Ch. DEBRAY que nous utilisons. Elle autorise, comme les autres sondes du même type, une étude étagée et plurifocale de la muqueuse de l'intestin grêle, au cours d'un même examen. Le contrôle scopique ou télévisé permet de guider la sonde dans sa progression, et d'uniformiser les lieux de prélèvement lors d'une étude de groupe. La première anse jéjunale, une vingtaine de centimètres après l'angle de TREITZ, semble être le siège électif. Cependant, la pratique courante de cet examen reste difficile. Cette méthode impose, au sujet et à l'opérateur, beaucoup de temps, de patience et de compréhension. La richesse et le nombre des renseignements qu'elle peut nous apporter doivent être analysés point par point.

Sur les fragments biopsiques obtenus, plusieurs examens vont pouvoir être pratiqués : l'examen macroscopique et histologique, l'étude enzymologique.

I - EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE

Il est indispensable, une fois le prélèvement convenablement étalé sur sa face sous muqueuse, d'observer à la loupe binoculaire les divers aspects en relief des villosités de la muqueuse intestinale. Comme l'indiquent les études faites par BOOTH (20), HOLMES (III), MONGES (159), RIBET (177), COUGARD (36), ces aspects seront variables d'un sujet à l'autre, mais surtout suivant le siège de la biopsie. L'aspect le plus classique est représenté par la villosité en "doigt de gant" : saillie digitiforme, longue et fine, cylindrique. L'aspect en forme de

feuille est cependant aussi fréquent et il ne peut être bien reconnu qu'à la loupe binoculaire. Entre les villosités, s'ouvrent les cryptes ou glandes de Lieberkühn, dont l'orifice n'est pas visible.

II - EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le deuxième prélèvement, convenablement étalé et fixé dans une solution de formol sodé à 9 ‰, va permettre une étude morphologique détaillée en microscopie optique. Les villosités apparaissent formées d'un axe conjunctivo-vasculaire, le chorium villositaire, recouvert d'un épithélium cylindrique simple. On retrouve le plus souvent le caractère nettement festonné de la surface épithéliale, correspondant aux saillies observées sur les villosités à la loupe binoculaire.

Au niveau du jéjunum, la hauteur des villosités est en moyenne de 400 à 525 microns, et leur largeur, mesurée à la moitié de leur hauteur, de 110 à 150 microns en moyenne.

Dans le duodénum, les villosités "en feuilles" sont plus nombreuses ; elles apparaissent moins hautes et plus larges.

L'épithélium villositaire est formé d'une seule couche de cellules absorbantes ou entérocytes, de cellules caliciformes nettement moins nombreuses et de cellules chromo-argentaaffines beaucoup plus rares. L'épithélium est bordé à sa surface inférieure par la membrane basale, transparente, hyaline, qui paraît en microscopie optique, constituée par une substance amorphe et des fibres de réticuline se prolongeant dans le tissu conjonctif sous-jacent. Enfin, le chorium forme l'axe des villosités. Le tissu conjonctif qui le constitue contient dans ses mailles de réticuline des fibroblastes, des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages. Le chylifère central est bordé de fibres musculaires lisses et d'une très fine artériole qui monte de façon sinueuse formant une arcade capillaire sous la muqueuse.

Cette étude microscopique, complétant l'étude faite à la loupe binoculaire, permet de façon indiscutable d'observer avec précision morphologie et mensurations de l'épithélium villositaire et donc d'apprécier l'existence éventuelle d'une atrophie des éléments de la muqueuse.

III - ETUDE ENZYMOLOGIQUE

L'histochimie a pour but de localiser certaines substances dans les cellules ou les tissus en utilisant des réactions chimiques. L'une de ses branches, l'histoenzymologie est destinée à mettre en évidence les enzymes, substances particulièrement importantes dans le métabolisme cellulaire.

Les cellules absorbantes de l'épithélium villositaire ont été les plus étudiées. En ce qui nous concerne, c'est l'étude de l'activité disaccharidasique qui retiendra tout notre intérêt. Nous savons que le support anatomique de cette activité est uniquement représenté par les microvillosités épithéliales de la cellule absorbante. L'épithélium glandulaire (glandes de Lieberkühn) et le chorion n'ont aucune activité disaccharidasique.

Enfin, en ce qui concerne la lactase, l'étude physiologique nous a montré que les activités bêta-galactosidases intra-cellulaires ne jouent aucun rôle dans l'absorption et l'hydrolyse du lactose, la lactase seule en assurant le déroulement.

Les premières méthodes de mise en évidence de l'activité disaccharidasique ont été des méthodes histoenzymologiques, décrites initialement par DAHLQUIST et BRUN en 1962 (48), puis modifiées en France par JOS et coll. en 1967 (127). Le principe en est simple : le glucose libéré par l'hydrolyse enzymatique du disaccharide est oxydé par la glucose oxydase dont la coenzyme ou fluorise adénine dinucléotide (F.A.D.) sert d'accepteur d'hydrogène. Ce coenzyme réduit en présence de phenazine méthosulfaté, et d'un sel de tetrazolin, induit la formation d'un précipité brun. Les activités disaccharidasiques sont ainsi mises en évidence de façon qualitative ; elles se localisent sous la forme d'un

précipité très intense au niveau de la bordure en brosse, la réaction restant faible ou absente au niveau de la cellule.

La mesure quantitative de l'activité des disaccharidases chez l'homme et de la lactase en particulier, a permis de franchir une étape capitale dans l'analyse des malabsorptions aux disaccharides.

L'étude histologique et enzymologique de la muqueuse de l'intestin grêle, grâce au développement de techniques récentes (méthodes de prélèvement ; mesures enzymologiques) devient le critère diagnostique majeur de l'intolérance au lactose chez l'adulte. Permettant de connaître la structure de la muqueuse intestinale (normale ou atrophique), et une approche plus directe des mécanismes d'absorption des disaccharides, elle servira de base aux discussions à visée étiologique.

E - CRITERES DIETETIQUES

L'intolérance au lactose, nous l'avons vu , peut revêtir parfois le tableau clinique caractéristique et évocateur : troubles dyspeptique ou diarrhée, survenant peu après l'ingestion de lait ou de produits lactés (purées, yaourt, chocolat...) les symptômes de l'intolérance au lactose disparaissant totalement après suppression du lait dans l'alimentation.

Mais très souvent, les manifestations fonctionnelles de l'intolérance au lactose restent frustrées et d'intensité variable ; elles se confondent volontiers, comme nous en avons expliqué le mécanisme physiologique, avec le syndrome du "colon irritable". Bref, le diagnostic, difficile à porter, s'égare le plus souvent avec d'autant plus de facilité qu'il ne vient pas à l'idée, au malade, comme au cours de l'interrogatoire, de faire un lien de cause à effet entre l'ingestion du lactose et

Les conséquences de sa malabsorption. Longtemps, en effet, le concept général d'intolérance au lait s'est confondu vaguement avec celui "d'allergie alimentaire" ou d'une intolérance aux protéines du lait (lactalbumine) ; longtemps le rôle et l'importance du lactose dans l'alimentation et dans le déclenchement du syndrome dyspeptique ou diarrhéique sont restés méconnus.

Pour ces nombreuses raisons, l'enquête diététique que nous avons placée en dernier au rang des critères de diagnostic de l'intolérance au lactose, est indispensable pour compléter les investigations complémentaires lorsqu'on se trouve en présence d'un syndrome frustré de dyspepsie ou de diarrhée chronique non spécifique.

Le lait et le lactose se retrouvent abondamment dans l'alimentation et bien souvent sous une forme cachée, qui reste méconnue. Si le lait est très utilisé dans de nombreuses préparations culinaires, il l'est aussi dans de nombreux produits médicamenteux et des produits diététiques ayant un taux élevé de protéines à base de lait séché, et enrichis au lactose.

L'enquête diététique fait partie intégrante de l'interrogatoire long et difficile à établir de ces malades pourtant si nombreux, souffrant des formes les plus diverses de troubles fonctionnels ; elle complète les données du tableau clinique, elle est utile pour construire le diagnostic et indiquer les explorations complémentaires.

CHAPITRE II

ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE EN LACTASE

Une fois l'intolérance au lactose affirmée avec exactitude, il paraissait indispensable d'envisager les deux cadres étiologiques

auxquels on doit la rattacher : intolérance primitive au lactose, liée au déficit héréditaire de la lactase, caractérisée par l'intégrité histologique de la muqueuse et la conservation de l'activité des autres dissaccharidases ou intolérance secondaire venant compliquer d'autres affections digestives que la pratique courante des méthodes de prélèvement permet d'individualiser, et caractérisées par des altérations de la muqueuse intestinale, des perturbations des autres disaccharidases et le caractère acquis plus ou moins durable du déficit de l'activité lactasique.

A - INSUFFISANCE EN LACTASE SECONDAIRE

Le déficit en lactase retrouvé dans ce cas est secondaire à l'atteinte de la muqueuse intestinale. De ce fait, ce ne sont pas des intolérances isolées au lactose que nous retrouverons, mais des intolérances à tous les disaccharides (209, 104).

Les lésions histologiques constantes apparaissent comme étant des altérations de la bordure en brosse, ce qui explique le déficit global de toutes les disaccharidases. D'un autre côté, l'activité enzymatique intra-cellulaire, telles l'hétéro-béta-galactosidase et l'acide bêta-galactosidase n'est en général pas modifiée. Enfin, les altérations de la muqueuse pouvant régresser sous l'effet du traitement, l'activité disaccharidasique redevient strictement normale mais on doit noter cependant que l'activité lactasique reste toujours la dernière à se normaliser, et peut, à l'extrême, rester toujours insuffisante (174, 29).

I - INTOLERANCE AU LACTOSE SECONDAIRE AUX ATROPHIES VILLOSITAIRES

La maladie coeliaque par intolérance au gluten représente l'exemple caractéristique de l'atrophie villositaire. Elle s'accompagne

dans la majorité des cas d'un déficit global des disaccharidases comme s'accordent à le penser tous les auteurs actuellement (58). Beaucoup insistent notamment sur la nécessité d'adjoindre à la suppression du gluten, un régime sans lactose. Souvent, cette double restriction augmente de façon significative le pourcentage d'amélioration clinique et histologique des sujets atteints de maladie coeliaque.

Cependant, s'il existe un parallélisme entre la réparation histologique des villosités intestinales et le retour à la normale de l'activité des autres disaccharidases, ce parallélisme n'existe pas pour la lactase dont l'activité peut soit rester définitivement déprimée, soit ne réapparaître que de longs mois après le début du traitement. L'activité lactasique apparaît ainsi pour tous les auteurs comme étant la plus fragile, la première atteinte, avant même que l'agression des villosités intestinales soit sensible. Le déficit lactasique dans les suites d'une atrophie villositaire traitée et guérie peut donc se concevoir comme étant une séquelle, une cicatrice de la maladie originelle.

Au cours de la sprue tropicale (123), la même cause, l'atrophie villositaire, produit les mêmes effets : déficit disaccharidasique et en particulier déficit en lactase qui, suivant les auteurs, peut régresser ou persister (BAYLESS 1966 (13), GRAY 1969 (92).

Enfin, l'agression de la muqueuse intestinale peut avoir une origine toxique. Certaines médications, néomycine (12 g/j) antimotiles, déterminent une atrophie villositaire avec malabsorption et déficit lactasique.

II - INTOLERANCE AU LACTOSE AU COURS DES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Il existe un grand nombre d'affections intestinales au cours desquelles un déficit en lactase peut être retrouvé. Au premier plan se situent les jéjunites infectieuses. Comme on l'a montré (126, 174, 203) il existe un rapport entre l'infiltration cellulaire du chorion et la diminution de l'activité lactasique. Certaines parasitoses telles

que la lambliaose intestinale sont susceptibles de provoquer une atteinte de la muqueuse avec notamment un déficit lactasique associé.

Nous devons également associer dans ce cadre des atteintes inflammatoires de l'intestin, la maladie de WHIPPLE qui bien que très rare, s'accompagne toujours d'une atrophie avec déficit disaccharidasique global comme nous l'avons personnellement retrouvé dans une étude faite sur deux cas (64, 65).

L'intolérance au lait a été fréquemment rencontrée au cours des rectocolites ulcéro-hémorragiques. Une hypersensibilité aux protéines du lait avait d'abord été incriminée. En réalité, de plus en plus, le déficit lactasique mis en évidence dans ces cas particuliers explique l'intolérance. Peut-être n'existe-t-il aucun lien entre les deux états ; cependant, des travaux récents tendent à montrer que la fréquence du déficit lactasique s'élève de façon significative dans les formes les plus sévères de rectocolite hémorragique (194, 101). Il n'en reste pas moins que la suppression du lait du régime alimentaire améliore certains malades, même ceux dont l'activité lactasique est normale (101).

Enfin, la maladie de Crohn (101) peut également s'accompagner d'un déficit disaccharidasique et plus particulièrement lactasique.

III - INTOLERANCE AU LACTOSE AU COURS DES AFFECTIONS GASTRO-DUODENALES

Une perturbation de la fonction gastrique est susceptible d'entraîner des perturbations au niveau de l'intestin grêle. Chez les opérés de l'estomac, le lait est souvent mal toléré, entraînant un syndrome diarrhéique (96, 106, 192, 186). Le déficit de l'activité lactasique semble être très souvent à la base de cette intolérance. Cependant, de nombreux travaux récents ne permettent pas d'expliquer de façon satisfaisante la raison pour laquelle ce déficit est retrouvé avec une plus grande fréquence au sein d'un groupe de sujets gastrectomisés.

De très nombreuses autres affections ont été associées à une insuffisance globale en disaccharidases ou à un déficit spécifique en lactase. Il en est ainsi des pancréatites, des hépatites, du Kwashiorkor (33) et des malnutritions diverses (22), des troubles du métabolisme osseux comme l'ostéoporose (16, 31) et des manifestations cutanées telles que l'eczéma, le psoriasis.

Ainsi, en considérant les multiples étiologies des intolérances secondaires, on peut remarquer que l'activité lactasique apparaît particulièrement sensible aux agressions de toute nature, bien plus que les autres activités disaccharidasiques comme l'indiquaient Mc MICHAEL et coll. en 1966 (155). Le déficit en lactase est donc un signe précoce d'atteinte du grêle et la réapparition de cette activité enzymatique un stigmate de guérison.

B - INSUFFISANCE EN LACTASE PRIMITIVE

Pour parler d'intolérance primitive au lactose, cinq critères peuvent être exigés comme le codifiaient Mc GILL et NEWCOMER en 1967 (163). Le déficit enzymatique ne porte que sur la lactase, les autres béta-galactosidases et les autres disaccharidases ayant une activité normale. Ce déficit est permanent mais il n'existe aucune altération histologique de la muqueuse intestinale, et seule la suppression du lactose de l'alimentation peut entraîner la disparition des troubles. Enfin, les tests biologiques de tolérance mettent en évidence des courbes glycémique et galactosémique plates. Ce tableau bien sûr, peut se compléter de manifestations cliniques telles qu'une diarrhée mais l'existence d'un déficit enzymatique isolé, spécifique, est fréquemment retrouvé chez des adultes apparemment en bonne santé (97, 100, 103, 191).

Suivant l'âge d'apparition d'un tel syndrome d'intolérance primitive au lactose, nous pouvons distinguer :

- l'alactasie de l'enfant ;
- l'hypolactasie primitive de l'adulte.

I - L'ALACTASIE DE L'ENFANT

ou intolérance héréditaire au lactose a été décrite pour la première fois par P. DURAND en 1958 (71). Depuis, de nouvelles observations ont été rapportées mais il s'agit cependant d'une affection rare que rencontrent les pédiatres (113).

Dans ce cadre précis, le déficit lactasique est héréditaire et la transmission de type autosomique récessif. Le début apparaît précocement, le syndrome diarrhéique toujours présent, entraînant une déshydratation majeure.

Les tests biologiques de surcharge au lactose peuvent être utiles mais l'épreuve thérapeutique de suppression du disaccharide suffit pour confirmer le diagnostic.

II - L'HYPOLACTASIE PRIMITIVE DE L'ADULTE

Il est indéniable qu'une malabsorption du lactose peut s'observer d'une façon isolée chez l'adulte alors même qu'aucune intolérance au lait dans l'enfance n'est retrouvée à l'interrogatoire.

Décrite pour la première fois il y a 11 ans par DAHLQUIST et AURICCHIO, cette forme d'intolérance au lactose par les nombreux travaux qu'elle a suscités, a mis au jour actuellement un certain nombre d'interrogations : la synthèse de la lactase obéit-elle aux principes de l'adaptation génétique ? quelle est la valeur pathologique réelle d'une absence ou d'une insuffisance de cette activité enzymatique ?

L'homme adulte, nous l'avons vu, n'a pas toujours considéré le lait comme un aliment adaptable à ses besoins. En effet, par rapport à l'apparition des premiers mammifères il y a 100 millions d'années, ce n'est que très récemment, 10 000 ans avant J.C. environ, que l'homme adulte utilise le lait et les produits dérivés. Or, il est intéressant de noter que s'il existe dans le monde actuel une répartition géographique des groupes de sujets intolérants au lactose, celle-ci se confond exactement avec la répartition de certains peuples considérés en fonction de leur tendance naturelle à utiliser ou ne pas utiliser le lait et ses dérivés dans leur alimentation.

De là, l'idée qu'il existe un rapport étroit entre ces deux phénomènes apparaît pour tous les auteurs avec évidence ; mais, quelle interprétation objective peut-on en faire ?

a) REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE L'INTOLERANCE PRIMITIVE AU LACTOSE

Il y a une quinzaine d'années, on admettait en Europe comme aux Etats-Unis que l'activité lactasique chez l'homme adulte, plus faible que pendant la période d'allaitement, se maintenait à un niveau suffisant pour permettre à tous les âges, l'utilisation d'une alimentation lactée. Cependant, depuis 1960, de nombreux travaux permettent de constater qu'il existe des différences caractéristiques entre les peuples en ce qui concerne leur tolérance pour le lactose.

Première constatation, il existe une différence suivant les races : pour CUATRECASAS, LOCKWOOD, CALDWELL (42), LITTMAN et coll. (148) cette différence est frappante entre noirs et blancs Américains. Les travaux faits en 1966 et 1967 par BAYLESS et coll. (13) et ROSENSWEIG et coll. (180) mettent en évidence que 95 % de noirs Américains présentent un syndrome clinique d'intolérance au lait, 90 % ont des épreuves biologiques caractéristiques d'intolérance au lactose, et 70 % possèdent une activité lactasique déficiente comme le confirment les prélèvements biopsiques jéjunaux.

D'un autre côté, seuls 10 % de blancs Américains accusent certains troubles après l'ingestion de lait, 5 % d'entre eux ayant effectivement une insuffisance en lactase.

Des résultats tout à fait comparables ont été retrouvés dès 1967 par HUANG (117) dont les études étaient faites chez un enfant de 11 mois à 11 ans en bonne santé apparente ; il pouvait affirmer ainsi que l'activité lactasique diminuait plus rapidement avec l'âge chez les sujets de race noire.

D'autres auteurs, dans d'autres pays confirmaient toutes ces notions, donnant à l'intolérance primitive au lactose, une répartition géographique et ethnique particulière : population Chinoise et Hindoue étudiée en Australie par DAVIS (59) et BOLIN (18) ; population Hindoue et Pakistanaise étudiée en Angleterre par DESAI (67) ; population Asiatique étudiée en Amérique par HUANG (118), CHUNG (30) et WELSH (211, 212) ; population thaïlandaise étudiée par TRONCALE (201) KEUSCH (136, 137), FLATZ (81).

En Europe, on peut distinguer deux groupes :

- d'une part, les Européens du Nord et de l'Ouest, Britanniques, Scandinaves, Germaniques, qui tolèrent à 90 % le lactose et sont comparables, en ce point avec les blancs Américains, issus des mêmes origines ancestrales.

- d'autre part, les Méditerranéens, Grecs, Sémites, Mahométans, qui apparaissent en grande partie intolérants au lait comme le confirment les travaux de Mc MICHAEL (156) et GILAT (85, 86).

Enfin, des études récentes, fort intéressantes, ont été effectuées en Afrique Tropicale par COOK et KAJUBI (32, 34), OLATUMBOSUN (166) et KRETCHMER (142) : ces travaux ont été pratiqués au sein de diverses tribus bien caractérisées ; les HAUSAS, les FULANIS, les YORUBAS et les IBOS. Les FULANIS vivant au Nord du Nigéria sont des nomades ; à l'époque néolithique, ces pasteurs venaient des régions sahariennes et ont été les premiers à utiliser couramment le lait dans l'alimentation

à l'âge adulte ; parmi eux, seuls 20 % apparaissent intolérants au lactose. Les YORUBA, les IBOS et les HAUSAS ont toujours résidé au Sud du Nigéria et dans les régions côtières de la Guinée ; ce n'est que très récemment, sous l'influence européenne, que certains d'entre eux ont consommé du lait et des produits laitiers après le sevrage ; parmi eux, 60 % sont intolérants au lactose.

Ainsi nous le voyons, l'intolérance primitive au lactose chez l'adulte, loin d'être une exception, apparaît largement répandue dans le monde. Mais pouvons-nous dès à présent formuler une hypothèse précise pour tenter d'expliquer cette entité pathologique particulière ?

b) ETIOPATHOGENIE DE L'INSUFFISANCE EN LACTASE PRIMITIVE DE L'ADULTE

Actuellement, il apparaît avec certitude qu'à l'échelle de la vie humaine, l'activité lactasique n'est pas adaptable. Les nombreux travaux, tant expérimentaux qu'humains, pratiqués ces dernières années nous en apportent la preuve. CUATRECASAS (42), KNUDSEN (138), DUNPHY et LITTMAN (70), FERGUSON et MAXWELL (76), JERSKY et KINSLEY (124), COOK et KAJUBI (32), CHUNG et Mc GILL (30) parviennent aux mêmes conclusions alors que leurs travaux ont été pratiqués au sein de groupes ethniques différents et dans des situations géographiques diverses.

L'activité lactasique a été mise en évidence chez le fœtus humain ; cette activité croît au cours de la vie fœtale pour atteindre un maximum à la naissance sans qu'aucun apport de lactose puisse être mis en cause. Un apport supplémentaire de lactose après le sevrage ne permet pas d'accroître l'activité enzymatique à l'âge adulte mais assure seulement une meilleure tolérance clinique (155).

Ainsi la majorité des auteurs actuellement considèrent que cette insuffisance primitive au lactose est d'origine génétique. HUANG et BAYLESS (117, 118) non seulement indiquaient la fréquence de l'intolérance au lactose chez les enfants noirs Américains, mais indiquaient

aussi l'existence de familles ayant la même intolérance. En Grande-Bretagne, Mc MICHAEL (155) et NEALE (161) ont pu détailler l'histoire clinique d'une intolérance au lactose chez tous les membres de deux générations d'une famille Pakistanaise.

FERGUSSON et MAXWELL (76) et plus récemment FINE et coll. (77), SAHI et coll. (183) parvenaient aux mêmes constatations dans des familles de groupe ethnique différent. Les derniers travaux expérimentaux pratiqués chez la souris par FERGUSSON, permettent de penser que le développement des activités disaccharidasiques au cours de la gestation et après la période d'allaitement est sous la dépendance d'un facteur intrinsèque du tissu intestinal, tout à fait caractéristique.(75)

Sans posséder encore actuellement d'arguments formels, l'hypothèse d'une origine génétique de l'intolérance au lactose semble bien défendable. Bien que cela paraisse contraire à certaines lois naturelles, il semble erroné que seule la suppression de toute alimentation lactée puisse être responsable de l'intolérance primitive au lactose chez l'adulte.

CONCLUSION

A côté de problèmes purement médicaux, l'intolérance au lactose ouvre des perspectives nouvelles dans la compréhension des phénomènes qui ont déterminé l'évolution des mammifères, et plus particulièrement celle de l'homme. Sachant qu'il existe une stricte superposition entre les régions où l'élevage a pu se développer et les régions où les habitants ont une activité lactasique suffisante, nous pouvons considérer que nous sommes là en présence d'un phénomène évolutif en relation avec un mécanisme d'adaptation génétique. Il est probable qu'il y a 10 000 ans environ, la grande majorité des populations était déficiente en lactase. Avec l'apparition de l'élevage et de la consommation de lait, une sélection progressive s'est faite au bénéfice des individus tolérant le lactose, l'acquisition de ce gène constituant un avantage sélectif important dans la lutte pour la vie (SIMOONS F. J., 188, 189, 190).

INTOLERANCE AU LACTOSE DE L'ADULTE :
ETUDE COMPARATIVE CHEZ 40 GASTRECTOMISES
ET 20 SUJETS TEMOINS

L'intolérance au lait après gastrectomie n'apparaît dans la littérature ni comme une exception, ni comme une entité bien déterminée. Née de l'observation, cette notion s'est progressivement individualisée tout en restant dans le cadre diffus des nombreux facteurs favorisant l'apparition du "dumping syndrome" précoce comme l'ont précisé différents rapports au Congrès International de Gastro-Entérologie à Paris en 1954. Pour tous les auteurs, de GAVISER en 1942 (84) à MEURLING en 1953 (157), l'intolérance au lait chez le gastrectomisé apparaît avec évidence sans l'appui d'aucune autre argumentation objective, mais sa fréquence semble difficile à préciser.

L'époque n'est pas éloignée où l'intolérance au lait, se manifestant par un syndrome dyspeptique après ingestion, était synonyme d'allergie au lait.

Plusieurs séries de travaux récents permettent de mieux analyser et détailler les différentes composantes de ce cadre nosologique. A l'heure actuelle, il semble que l'on puisse affirmer qu'il existe un syndrome d'intolérance passagère aux protéines du lait (JOS, REY, FREZAL 1972 (127)) que cette intolérance se manifeste cliniquement dans l'enfance pour disparaître le plus souvent à l'âge adulte (VISAKORPI, IMMOMEN 1967 (205)) mais qu'un trouble immunologique local, au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle peut persister comme le montre SALIVATHI en 1973 (184) par la mise en évidence en immunofluorescence de l'augmentation du nombre de cellules contenant les immunoglobulines A et M. Ces résultats sont identiques à ceux retrouvés dans la maladie coeliaque lorsque la muqueuse intestinale est mise en contact avec le gluten. Les protéines du lait peuvent donc être responsables à la fois d'une réaction immunologique locale, et des symptômes cliniques de l'intolérance.

L'intolérance au lactose du lait, individualisée chez le nouveau-né par P. DURAND en 1958 (71), puis par HOLZEL, SCHWARZ et SUTCLIFE en 1959 (72), a trouvé grâce aux travaux de AURICCHIO (9) et DAHLQUIST en 1963 (50), son véritable mécanisme biochimique.

L'insuffisance en lactase explique l'absence d'hydrolyse du lactose et induit la malabsorption intestinale de ce disaccharide. Il en résulte un accroissement important du pouvoir osmotique du milieu intestinal expliquant le syndrome clinique dyspeptique et le syndrome diarrhéique qui caractérisent l'intolérance au lactose.

Ces manifestations d'intolérance sont à rapprocher de celles rencontrées dans les suites des gastrectomies et constituent peut-être l'une des modalités du dumping syndrome précoce. C'est dans cette optique que plusieurs travaux ont été entrepris afin de préciser la fréquence et le rôle de l'insuffisance en lactase chez le gastrectomisé.

Les premiers cas rapportés ont été ceux de GRYBOSKI (93) et HOOFT en 1963 (115). Ils faisaient état d'un syndrome sévère de malabsorption avec malnutrition et stéatorrhée chez un enfant de onze ans, gastrectomisé plusieurs années auparavant, en raison de séquelles provoquées par l'ingestion de caustique. Ce cas complexe comportait entre autres un net déficit de l'activité lactasique. Mais rien n'empêche de penser que cet enfant pouvait être porteur d'une intolérance congénitale qui aurait été aggravée et révélée par le montage chirurgical.

En 1965, KOJECKY et MATLOCHA (140) confirment, par l'étude biochimique de fragments biopsiques jéjunaux que sur 24 sujets adultes gastrectomisés, 10 présentent un défaut d'hydrolyse du lactose. Pour ces auteurs, la gastrectomie ne fait que créer les conditions mécaniques défavorables révélant l'insuffisance en lactase déjà préexistante.

En 1966, WELSH (210) met en évidence cinq sujets intolérants au lactose parmi 24 sujets gastrectomisés. SPENCER et WELBOURN en 1968 (193) au cours de l'exploration de 12 sujets gastrectomisés et intolérants au lait, retrouvent trois sujets seulement porteurs d'un déficit de l'activité lactasique.

En 1969, plusieurs travaux de GUDMAND-HOYER (96, 98, 99, 102) traitent des mêmes sujets et concluent que le déficit de l'activité lactasique apparaît plus fréquemment chez le sujet gastrectomisé.

Ces quatre dernières années, les travaux se sont encore multipliés et diversifiés montrant tout l'intérêt soulevé par ce problème.

Ainsi GOUIN et coll. en 1970 et 1972 (89, 90) pensent à la suite de leurs travaux que la carence enzymatique n'est pas plus fréquente chez le sujet gastrectomisé, alors que PARIS et coll. en 1971 (169) paraissent beaucoup moins affirmatifs tout en retrouvant la même fréquence de sujets gastrectomisés intolérants au lactose (35 %). Il faut cependant noter que ces auteurs utilisent comme seule méthode d'exploration le dosage de la glycémie après repas de surcharge en lactose ; or, comme l'indiquait déjà GUDMAND-HOYER en 1968 (94) la plupart des auteurs s'accordent actuellement pour reconnaître que cette mesure, chez le sujet gastrectomisé, perd de sa spécificité.

En 1972, PARIS et coll. (170) complétant leurs travaux, précisent leurs conclusions : pour eux, s'il n'existe aucune corrélation entre la diminution de l'activité lactasique et les variations de la sécrétion chlorhydrique gastrique, l'insuffisance en lactase apparaît plus fréquemment dans le cadre des ulcères d'évolution plus sévère, c'est-à-dire les ulcères pour lesquels la chirurgie d'exérèse est le plus souvent tentée. Il semblerait que la gastrectomie n'ait pour seule conséquence que de révéler ou d'aggraver le déficit enzymatique pré-existant.

Ces conclusions générales s'accordent tout à fait avec les travaux de BASLEV en 1971 (11) et JUSSILA en 1972 (133). Ces travaux plus précis, utilisent plusieurs méthodes d'étude discriminatoire . Ces explorations sont conduites avant et après l'intervention chez 35 sujets ulcéreux pour BASLEV et 14 pour JUSSILA qui, parallèlement a mené une étude comparative avec un groupe de sujet témoins.

Cette revue rapide de la littérature nous montre à quel point l'intolérance au lactose, chez l'adulte, comme chez l'adulte gastrectomisé, est encore à l'heure actuelle très diversement appréciée. Les travaux les plus récents, et les divergences de vue si marquées qui

se dégagent de leur lecture, ont suscité pour nous l'idée qu'une nouvelle étude de ce problème ne paraissait pas superflue. Tel était notre but : apprécier la fréquence de survenue de l'intolérance au lactose chez le sujet adulte de notre région par l'étude comparative de deux groupes distincts : un groupe de sujets témoins et un groupe de sujets gastrectomisés pour ulcère, par la technique de Finsterer.

Sur le plan méthodologique, nous avons diversifié les moyens d'exploration afin d'obtenir une vision plus objective et plus critique du problème.

Comparée à celle du sujet adulte apparemment sain, quelle est la fréquence de l'intolérance au lactose du sujet adulte gastrectomisé ?

Avant d'entreprendre l'étude analytique des résultats de ce travail, nous allons détailler les choix du matériel et des méthodes d'exploration, tels qu'ils ont été envisagés.

CHAPITRE I

MATERIEL

La région niçoise représente un véritable carrefour méditerranéen où, à toutes les époques, de multiples influences se sont mêlées. Connaissant les variations géographiques de l'activité lactasique et mieux encore les différences raciales nettes de cette activité enzymatique, le choix du matériel constituant nos deux groupes d'étude était conditionné par des impératifs précis. Les deux groupes, le groupe de 20 sujets témoins et le groupe de 40 sujets gastrectomisés, ont été constitués, au niveau de la consultation externe, et d'autre part au

niveau du secteur d'hospitalisation du service d'Hépto-Gastro-Entérologie du Professeur DELMONT. C'est l'interrogatoire des sujets qui a représenté la base de notre mode de sélection. Nous avons écarté de notre étude les sujets étrangers non représentatifs de la région niçoise et susceptibles de fausser l'interprétation de nos résultats : il en fut ainsi, contrairement à de nombreux travaux récents, des ressortissants Nord-Africains, Italiens, Israélites, Mahométans, pour ne citer que les plus fréquemment rencontrés.

Plusieurs fois, l'interrogatoire nous a permis de préciser l'histoire clinique caractéristique d'une intolérance au lactose remontant à l'enfance mais tout à fait oubliée ; de tels sujets, alors même que les explorations biologiques et radiologiques confirmaient le déficit enzymatique, ont été exclus du cadre de cette étude.

Enfin, l'enquête menée parallèlement par la diététicienne du service permettait d'établir de façon approximative la quantité quotidienne de lait et de produits laitiers que les sujets consommaient. L'intérêt d'une telle enquête était de savoir s'il existait une relation entre la prise de lactose et l'activité lactasique chez le sujet adulte.

Cette étude a été conduite chez 40 gastrectomisés, 30 hommes et 10 femmes, dont la moyenne d'âge est de 53 ans avec des extrêmes de 26 et 82 ans. Dans tous les cas, la gastrectomie a été de type Finsterer, toujours pratiquée pour un ulcère duodénal rebelle au traitement médical ; l'intervention remonte à 12 ans en moyenne avec des extrêmes de 1 à 34 ans. Trois caractères particuliers définissent ce groupe : le motif de l'intervention, la technique opératoire utilisée, l'âge de la gastrectomie. Les deux premiers caractères correspondent au souci d'uniformité et à la définition de notre étude ; le troisième caractère, conséquence de l'ensemble de notre groupe de sujets gastrectomisés correspond à un recul de temps par rapport à l'intervention relativement important.

Parallèlement, l'étude a été conduite chez 20 sujets témoins, 9 hommes et 11 femmes, dont la moyenne d'âge est de 47 ans avec des extrêmes de 25 à 83 ans. Ces sujets témoins n'accusaient aucun signe de la lignée gastro-intestinale, et sont représentatifs de la population locale de la région niçoise.

Tous ces éléments de base qui définissent nos deux groupes sont résumés sur le tableau VI.

Etant donné le motif de leur hospitalisation, certaines explorations ont été effectuées parallèlement chez tous les individus qui composent ce travail. Ces divers bilans soit biologiques, soit radiologiques, ou endoscopiques, nous ont permis d'écarter tout patient porteur d'une maladie organique évolutive ou non. Nous avons éliminé tout sujet gastrectomisé en raison d'une néoplasie primitive, tout sujet présentant une cancérisation ou une ulcération du moignon gastrique restant, tout sujet porteur d'un processus oncotique digestif, primitif ou secondaire. Certains sujets accusant des troubles du transit soit dans les suites d'une cholécystectomie, soit dans le cadre d'une colopathie inflammatoire ou post-amibienne, ont été exclus de notre étude alors même que les explorations permettaient d'écarter l'existence d'une stéatorrhée, d'une malabsorption des dissacharides et d'une atrophie villositaire.

Ainsi, même si notre souci a été constant, des critiques à l'encontre du choix de notre matériel pourraient encore être formulées. Compte-tenu de la diversité des signes fonctionnels en pathologie digestive, l'intolérance primitive au lactose reste difficile à systématiser et à individualiser objectivement et exige pour son diagnostic plusieurs critères précis. Les méthodes d'étude que nous avons choisies définissent ces critères.

	GASTRECTOMISES	TEMOINS
Cause de la gastrectomie	Ulcus duodéal	
Type de la gastrectomie	Finsterer	
Age moyen de la gastrectomie	12 ans	
Age extrême de la gastrectomie	1 an 34 ans	
Nombre de sujets	40	20
- Hommes	30	9
- Femmes	10	11
Age moyen des sujets	53 ans	47 ans
Ages extrêmes des sujets	26 ans 82 ans	25 ans 83 ans

TABLEAU N° VI

Eléments caractéristiques des deux groupes de notre étude

CHAPITRE II

METHODES

Pour affirmer qu'un sujet est intolérant au lactose, on doit posséder un faisceau d'arguments. Des différentes façons d'approcher et de cerner ce problème sont issues plusieurs méthodes d'étude. Pour certains auteurs, à la lecture de nombreux travaux, chacune de ces méthodes semble suffisamment sensible et spécifique pour permettre de poser le diagnostic positif de cette malabsorption au lactose.

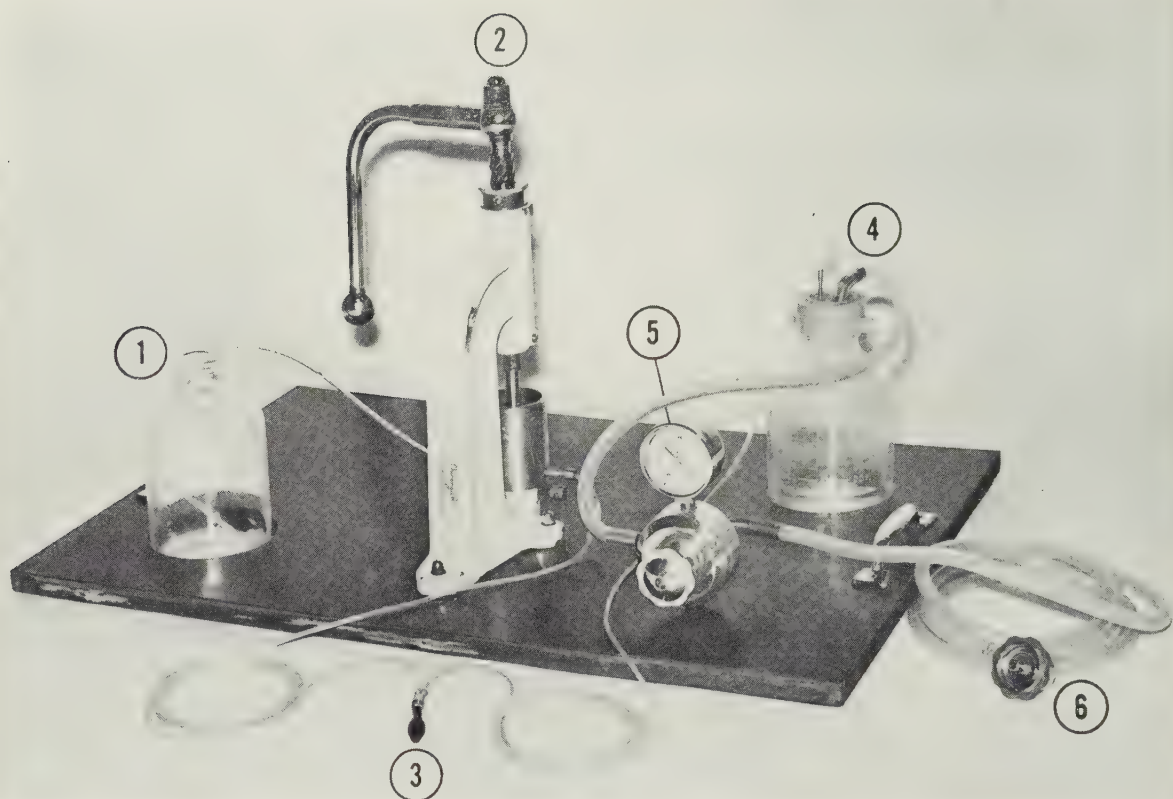
Personnellement, nous avons voulu faire une étude comparative et critique de ces méthodes en explorant tous les sujets, suivant le même protocole, à l'aide des trois méthodes mises à notre disposition actuellement ; c'est-à-dire : la biopsie jéjunale, l'épreuve biochimique de tolérance au disaccharide et l'examen radiographique du repas baryté au lactose.

A - PRELEVEMENT BIOPSIQUE JEJUNAL

C'est en 1956 que ROYER (182) d'une part et SHINER d'autre part, réussissaient les premiers prélèvements par biopsie perorale, en mettant au point une sonde souple, et de longueur suffisante pour atteindre le segment jéjunale de l'intestin grêle.

Depuis de nombreux progrès techniques sont venus améliorer ce mode de prélèvement. Pour nos explorations, nous avons utilisé la sonde hydraulique à double tubulure de Ch. DEBRAY (61) qui est comparable à la sonde de RUBIN utilisée aux Etats-Unis, et permet d'effectuer plusieurs prélèvements étagés au niveau du jéjunum. Les détails de fonctionnement sont rappelés sur la planche photographique 2 et la figure 8.

MATERIEL



- 1.** Sérum physiologique aspiré par le piston.
- 2.** Piston créant une pression hydraulique positive qui actionne le couteau au niveau de la capsule.
- 3.** Capsule lestée.
- 4.** Bocal réceptionnant le fragment prélevé par section, et aspiré.
- 5.** Manomètre permettant de doser l'aspiration.
- 6.** Prise d'aspiration.

PLANCHE 2. — Matériel pour prélèvements biopsiques jéjunaux.
Sonde de Ch. Debray.

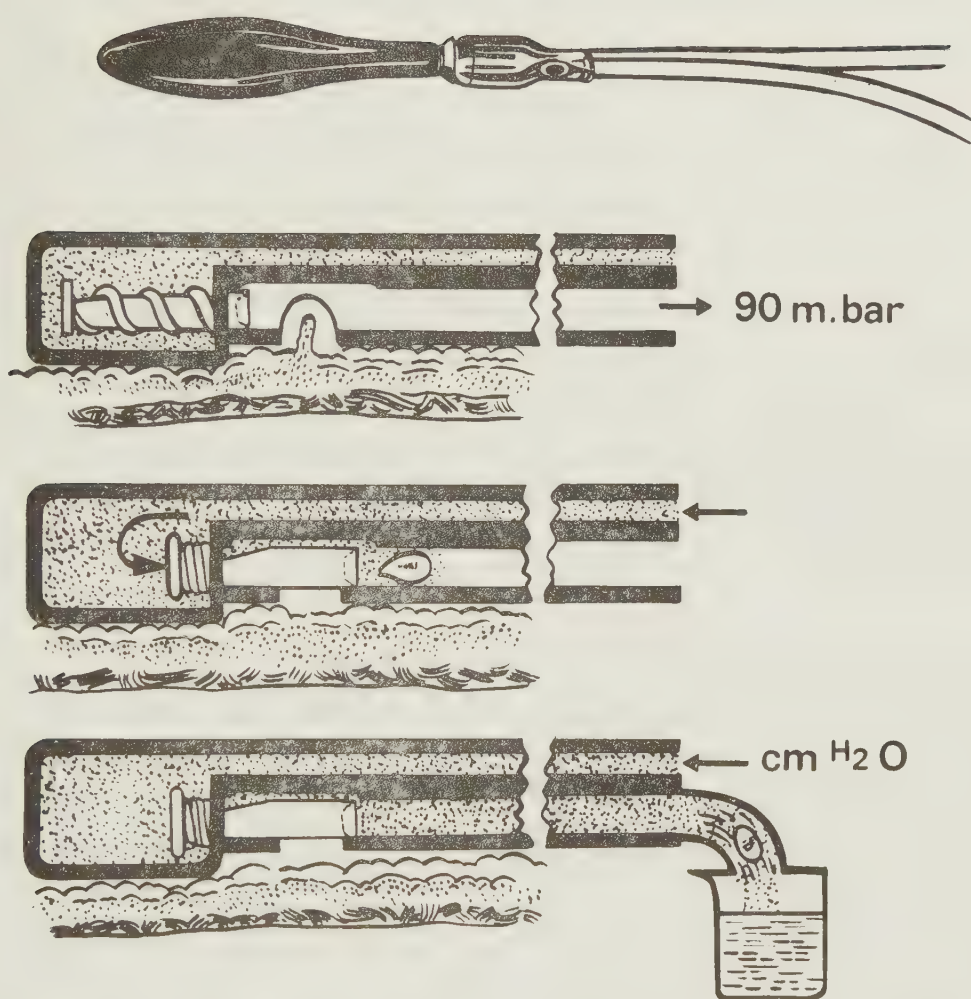


FIG. 8 Schéma illustrant les principales étapes du fonctionnement de la sonde hydraulique de Ch. DEBRAY

Déglutie volontairement, cette sonde progresse spontanément avec le péristaltisme gastrointestinal et sa mise en place au niveau des premières anses jéjunales est repérée sous contrôle radiographique ou télévisée comme on l'observe sur la planche 3.

Nous n'avons utilisé aucun agent pharmaco-dynamique pour aider la progression de la capsule vers le lieu de prélèvement ; l'attitude coopérative des sujets nous a permis de réaliser cet examen en 90 à 120 minutes. Le contrôle télévisé de la sonde nous a permis d'uniformiser avec le plus de rigueur possible les lieux de prélèvement.

En ce qui concerne le groupe témoin, les biopsies ont été faites 30 centimètres au moins après l'angle de Treitz. Pour notre deuxième groupe, l'existence de l'anastomose gastro-jéjunale facilitait la progression de la sonde et nous a permis d'effectuer les prélèvements quatre vingt dix centimètres au moins après l'anastomose. Ainsi, nous tenions compte de l'étude remarquable faite par GUDMAND-HOYER en 1969 (98) qui démontrait que l'activité lactasique, toujours très faible dans le premier segment post-anastomotique, retrouvait ensuite sa valeur de base.

Pour les 60 sujets adultes que nous avons explorés dans cette étude, deux prélèvements biopsiques jéjunaux ont été faits à quelques centimètres d'intervalle. Le premier fragment permettait les mesures des protéines et de l'activité disaccharidasique présentes au niveau des villosités de la muqueuse intestinale. Le deuxième prélèvement, convenablement étalé sur la face sous muqueuse était utilisé pour l'étude macroscopique et microscopique du revêtement villositaire.

I - ETUDE MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE

Après étalement, le fragment biopsique jéjunal est fixé soit dans du liquide de Bouin soit dans du formol sodé à 10 %. Dans un premier

temps, on pratique l'examen direct en trois dimensions à l'aide de la loupe binoculaire qui nous permet d'apprécier le relief villositaire de la muqueuse à des grossissements différents comme le montrent les planches photographiques 4 et 5.

Dans un deuxième temps, l'examen histologique classique en microscopie optique était réalisé dans le laboratoire du Professeur KERMAREC. La planche photographique 6 nous donne un exemple de l'aspect normal que nous retrouvions.

Cette étude microscopique et macroscopique nous a permis d'éliminer de notre travail tout sujet présentant une anomalie de la muqueuse jéjunale : atrophie villositaire, épaississement de la couche des glandes, infiltration anormale du chorion.

II - MESURE QUANTITATIVE DES PROTEINES ET DES ACTIVITES DISACCHARIDASQUES AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE INTESTINALE

Le dosage des activités disaccharidasiques est effectué sur le deuxième prélèvement, selon la méthode décrite par DAHLQUIST (45, 48, 51). Cette méthode utilise comme réactif le Tris-Glucose-Oxydase. Une unité disaccharidasique provoque 5 % d'hydrolyse de deux millilitres d'une solution à 0,056 môle du substrat approprié. Cette unité équivaut à la formation de 1 milligramme de monosaccharide, en 60 minutes, à 37° et à pH optimum (pH 6).

a) TECHNIQUE

Le fragment de muqueuse jéjunale obtenu par biopsie est pesé, dilué au 1/50 puis homogénéisé. Le broyat est ensuite réparti suivant cinq dilutions : dilution au 1/50 pour l'étude de l'hydrolyse du maltose ; dilution au 1/10 pour l'étude de l'hydrolyse du saccharose ; dilution au 1/5 pour l'étude de l'hydrolyse du lactose et du trehalose ; dilution au 1/2 pour l'étude de l'hydrolyse du cellobiose.

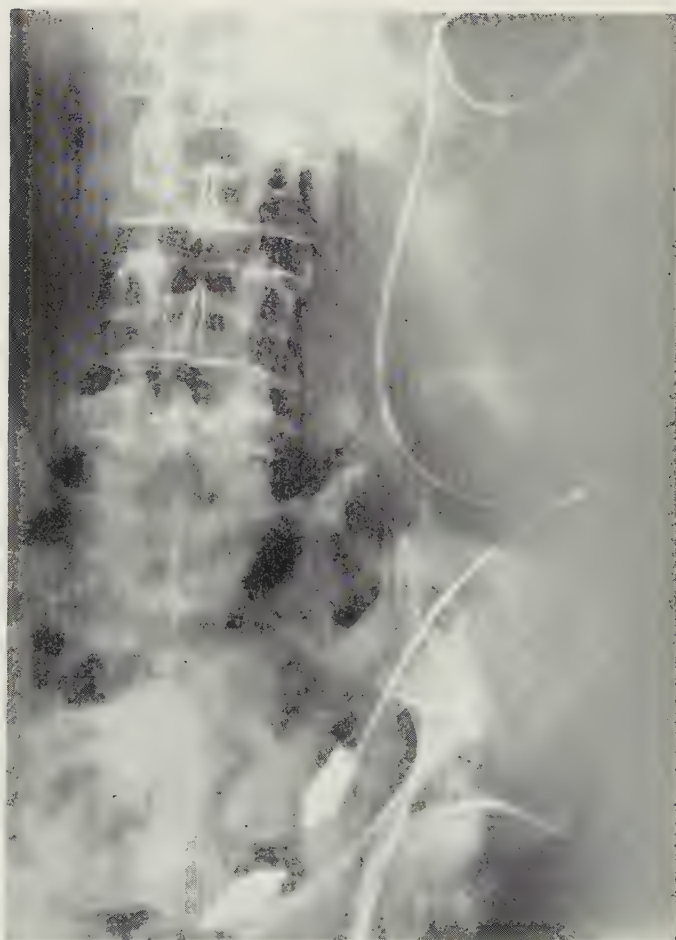
A

Sujet du
groupe Témoin



B

Sujet gastrectomisé



EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE



Villosités
de type
cérébriforme

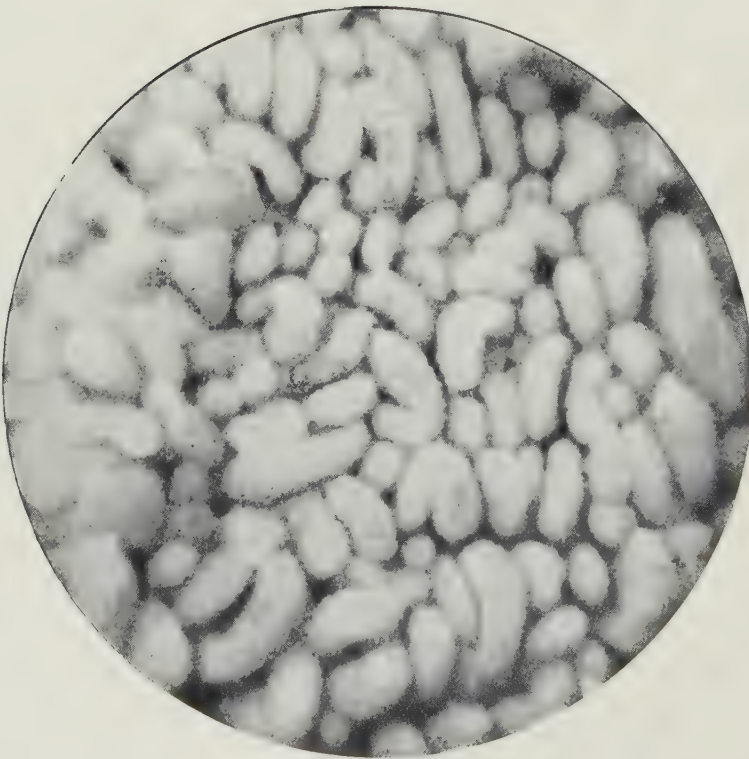
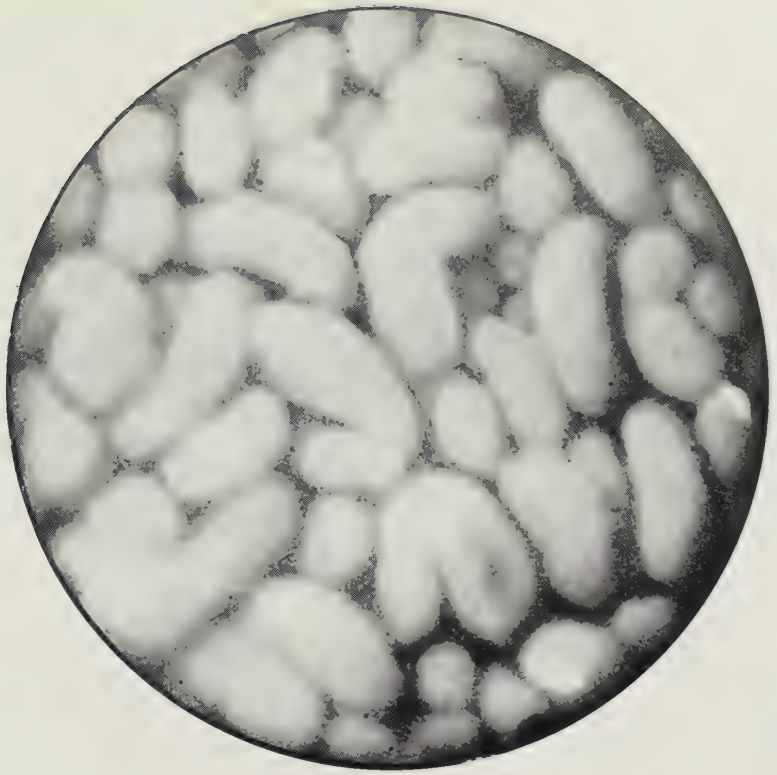


PLANCHE 4. — Fragments biopsiques jéjunaux.
Examen à la loupe binoculaire.



Villosités

n doigts de gant



PLANCHE 5. — Fragments biopsiques jéjunaux.
Examen à la loupe binoculaire.

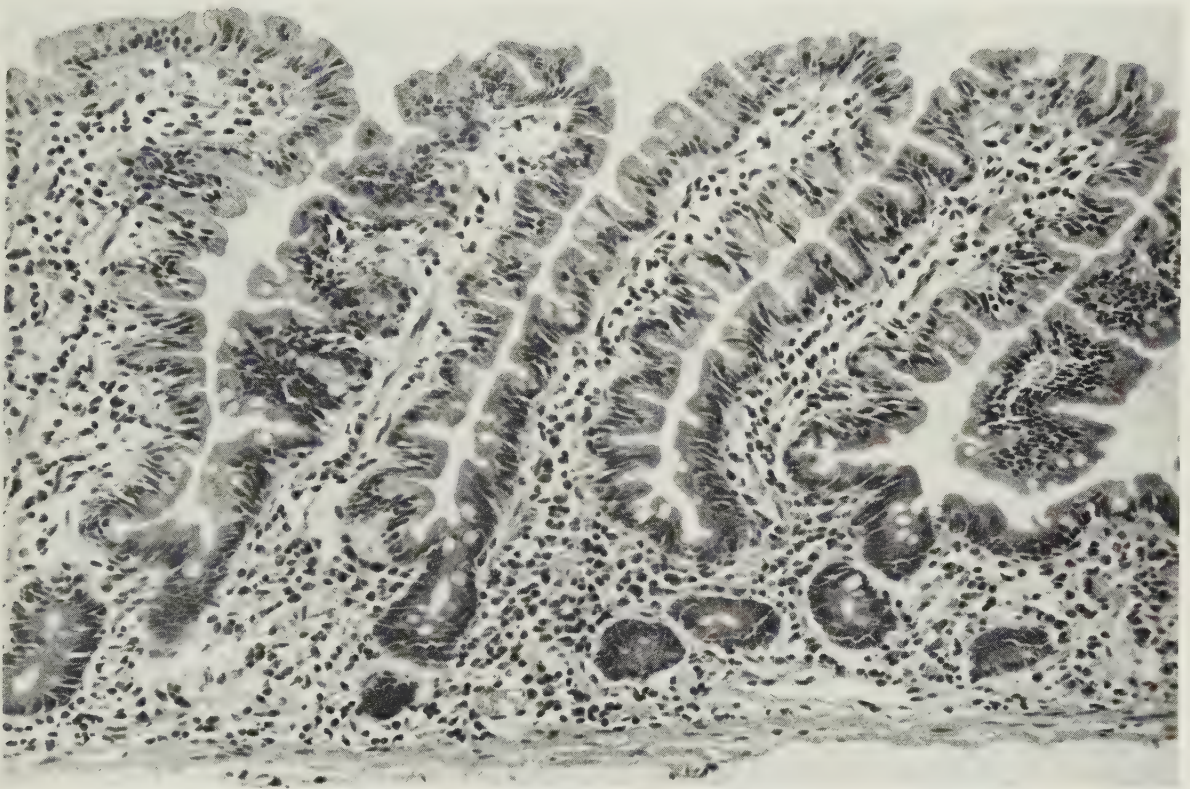


PLANCHE 6. — Fragment biopsique jéjunal.

Examen en microscopie optique.

Aspect normal.

On dispose par ailleurs de cinq substrats synthétiques : le maltose, le saccharose, le lactose, le tréhalose, le cellobiose, qui se présentent en solution à la concentration molaire de 0,056 M dans un tampon maléaté.

Dans un premier temps, le mélange substrat correspondant (0,1 ml) et solution enzymatique spécifique (0,1 ml) est mis en incubation à 37° pendant 60 minutes. Dans un deuxième temps, on ajoute 3 ml de réactif à la Tris-Glucose-Oxydase-orthodanisidine et on laisse incuber à 37° pendant une heure.

Il se produit ainsi une réaction colorée, variable selon la quantité de glucose libéré par l'hydrolyse au cours de l'incubation.

La lecture de cette réaction est faite par spectro-photométrie (BECKMAN) à 420 microns. L'analyse comparative avec des réactions témoins permet de déterminer la concentration G du glucose libéré en microgramme par millilitre que l'on transforme en unités extractibles (U.E.) par gramme de muqueuse en connaissant le facteur de dilution employé pour la solution enzymatique et le nombre de molécule de glucose contenue dans une molécule du disaccharide dont on a étudié l'hydrolyse.

En 1951, LOWRY, ROSENBROUGH, FARR et RANDALL (151) mettaient au point une méthode permettant la mesure des protéines contenues au niveau des fragments biopsiques intestinaux. EGGSTEIN et KREUTZ en 1955 (73) sensibilisaient cette méthode en introduisant le réactif de FOLIN. Ce réactif, agissant sur un acide aminé spécifique (la tyrosine) intensifie la coloration témoin de la réaction de BIURET.

Cette coloration mesurée en spectro-photométrie, est proportionnelle à la quantité de protéines contenue dans le broyat de muqueuse étudiée.

b) RESULTATS

On conçoit aisément que les résultats des activités disaccharidiques peuvent s'exprimer selon deux nomenclatures : soit en unités

internationales par gramme de muqueuse soit en unités internationale par gramme de protéines contenu dans le fragment prélevé.

Personnellement et comme semblent le préférer de nombreux auteurs, DAHLQUIST en particulier, nous avons choisi de donner nos résultats en unités par gramme de protéines.

Mais un point important reste à préciser, car l'unanimité entre les auteurs ne semble pas, à l'heure actuelle, être faite : quelles sont les valeurs normales de choix ?

Pour GOUIN, DUCHIER, CERF et DEBRAY en 1970 (89) l'activité lactasique est considérée insuffisante pour des valeurs inférieures à 0,5 unités par gramme de muqueuse. PIRK et SKALA (172), PENA et TRUELOVE (171), MARSHALL et coll. en 1973 (152) ont choisi comme seuil de l'insuffisance en lactase deux unités par gramme de muqueuse. AM et BERG en 1971 choisissent 10 unités par gramme de protéines ; BOLIN en 1969 (18) 15 unités par gramme de protéines ; et JUSSILA en 1972 (133) 20 unités par gramme de protéines.

Personnellement, nous avons établi les valeurs normales de ces activités disaccharidasiques par référence aux travaux de DAHLQUIST, JUSSILA et notre expérience sur 300 dosages effectués dans le service depuis 1971 par le laboratoire du Professeur SUDAKA. Le taux de lactase minimum a été fixé à 20 unités par gramme de protéines.

B - EPREUVE BIOCHIMIQUE DE TOLERANCE AU LACTOSE

En 1967, DESAI (68) est le premier à utiliser une telle méthode pour le diagnostic de l'intolérance au lactose, en s'inspirant des épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale. L'hydrolyse du lactose, au niveau des villosités intestinales, libère une molécule de glucose et une molécule de galactose qui, absorbées par l'entérocyte passent dans la

circulation générale. Les variations de la glycémie après un repas de surcharge en lactose servent de témoin à l'absorption du disaccharide.

KERN en 1968 (135) modifie la méthode et sensibilise cette épreuve de tolérance par l'ingestion simultanée d'éthanol.

Personnellement, nous avons choisi la méthode détaillée par JUSSILA en 1969 (131) et qu'il utilisa avec ISOKOSKI pour l'étude d'une population rurale en Finlande en 1970 et 1972 (121, 132). Cette méthode associe l'étude des variations de la galactosémie et de la glycémie après ingestion de lactose et injection d'éthanol. L'éthanol est injecté lentement par voie veineuse à la dose de 300 mg/kg de poids ; le sujet absorbe ensuite 50 grammes de lactose additionnés à 200 ml d'eau ; les dosages de la glycémie et de la galactosémie sont effectués par la technique de HJELM et DE VERDIER (109, 110, 153) aux temps 0, 20, 40, 60 et 90 minutes après l'ingestion de ce repas d'épreuve.

Les résultats de ces dosages exprimés en milligramme par litre permettent d'inscrire les courbes témoins des variations dans le temps de la glycémie et de la galactosémie.

L'absorption normale du lactose exige deux critères précis : élévation de la glycémie égale ou supérieure à 200 mg/litre (0,20 g/l) et élévation de la galactosémie égale ou supérieure à 50 mg/litre (0,05 g/l).

En tant qu'épreuve dynamique, cette méthode explore, contrairement aux prélèvements biopsiques jéjunaux localisés, l'ensemble des capacités d'hydrolyse de l'intestin grêle.

C - EXAMEN RADIOGRAPHIQUE DU REPAS BARYTE AU LACTOSE

Depuis de nombreuses années, on connaissait l'existence de plusieurs substances alimentaires susceptibles d'accroître l'activité

motrice ou osmotique des segments intestinaux. Certains auteurs chirurgiens, SHUR 1923, NEUMAN 1948, WELBOURN 1952 (157) utilisaient cette éventualité pour l'exploration des sujets gastrectomisés : l'aliment suspecté d'intolérance tel que le lait était mélangé à la baryte et ingéré par le sujet. L'examen radiographique du repas baryté permettait d'apprécier le temps de passage gastro-intestinal de l'index opaque, et la distension du jéjunum proximal.

LAWS et NEALE en 1966 (145, 146) s'inspirant de ces repas barytés d'épreuve, proposaient d'adapter une méthode simple et facile pour le diagnostic radiologique de l'intolérance au lactose. Pour notre travail, nous avons utilisé ce test baryté de tolérance au lactose et nous essaierons d'en apprécier la sensibilité.

Cet examen a été réalisé par le service de radiologie du Docteur LECOMTE, les clichés ayant été pratiqués 30 minutes et 60 minutes après l'ingestion de 120 ml de micropaque mélangé à 25 grammes de lactose.

Chez le sujet normolactasique, qu'il soit gastrectomisé ou non, les images obtenues correspondent à l'aspect finement délié en feuilles de fougère des anses jéjunales normales. La planche photographique 7 rend compte de ces images.

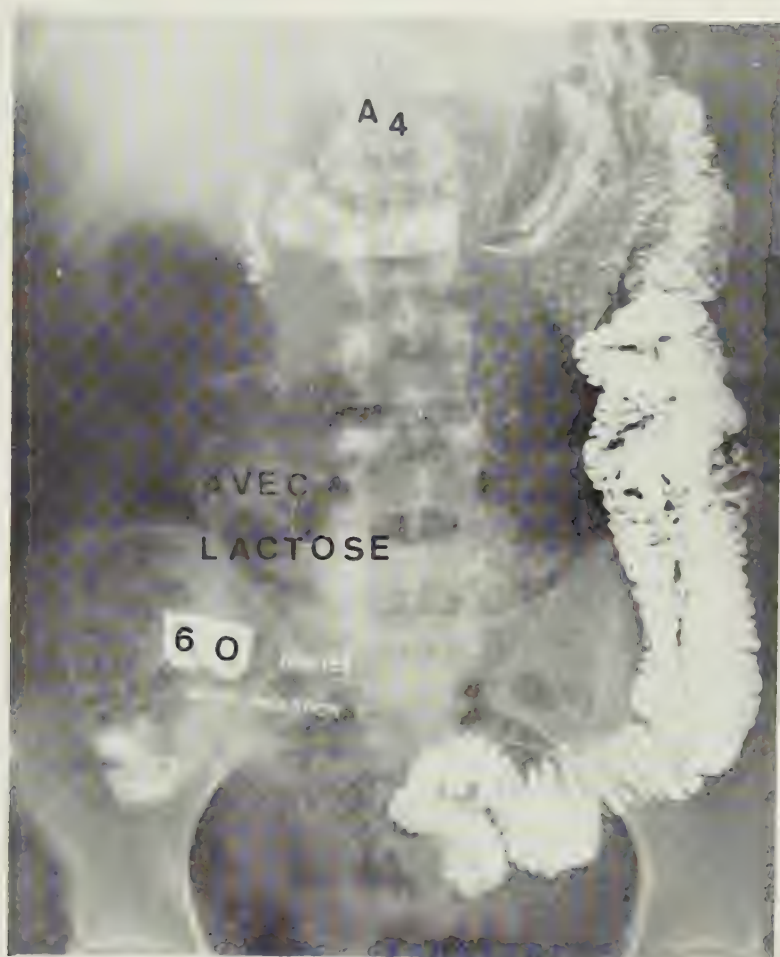
A l'opposé, un aspect de floculation, de dispersion de la baryte au niveau des anses jéjunales, une accélération du transit intestinal ont été autant de critères en faveur de l'intolérance au lactose comme on l'observe chez le sujet témoin et chez le sujet gastrectomisé sur les planches photographiques 9 et 11.

Dans certains cas, notamment chez le sujet insuffisant en lactase, nous avons pratiqué un examen de contrôle, les clichés étant pris aux mêmes temps mais après ingestion de baryte sans lactose. Que ce soit chez le sujet témoin ou chez le sujet gastrectomisé, la morphologie de l'intestin grêle apparaît, dans ces conditions, radiologiquement normale comme le montre les planches photographiques 8 et 10. Nous obtenions ainsi la confirmation indirecte de l'intégrité de l'intestin grêle.

SUJETS NORMOLACTASIQUES

A 4

Sujet du groupe Témoin
Cliché pris à 60'



F 4

Sujet gastrectomisé
Cliché pris à 60'



EXAMEN RADIOLOGIQUE BARYTÉ
CHEZ UN SUJET TEMOIN ALACTASIQUE

SUJET ALACTASIQUE DU GROUPE TÉMOIN



C 1

Cliché pris à 30'



C 3

Cliché pris à 60'

C 2

Cliché pris à 30'



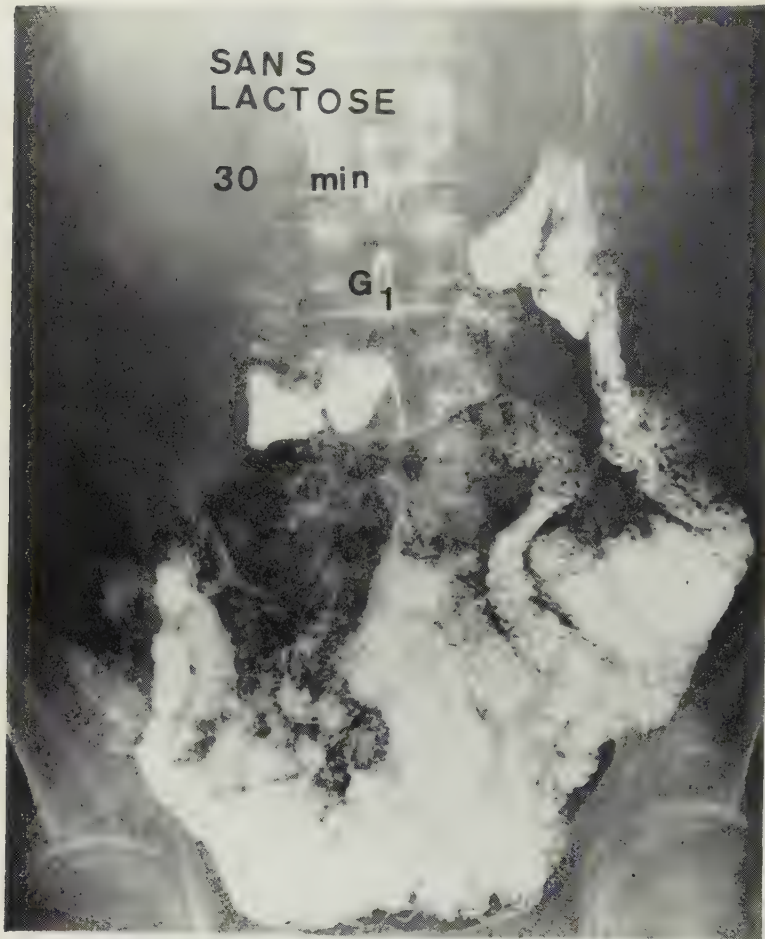
C 4

Cliché pris à 60'



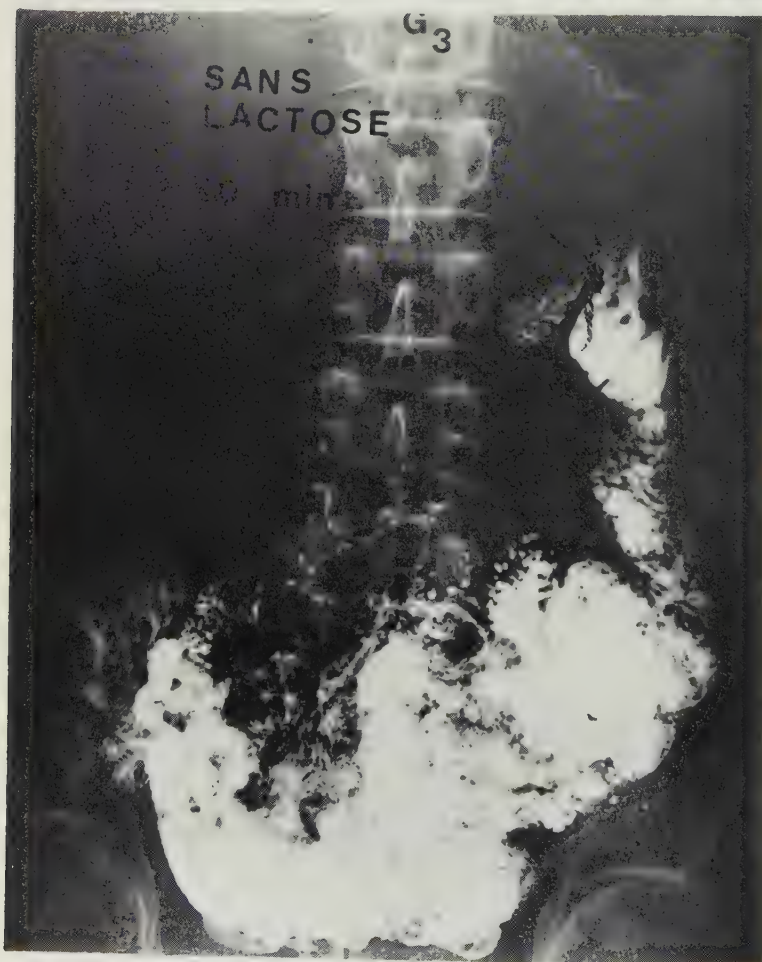
EXAMEN RADIOLOGIQUE BARYTÉ
CHEZ UN SUJET GASTRECTOMISÉ ALACTASIQUE

SUJET GASTRECTOMISÉ ALACTASIQUE



G 1

Cliché pris à 30'



G 3

Cliché pris à 60'

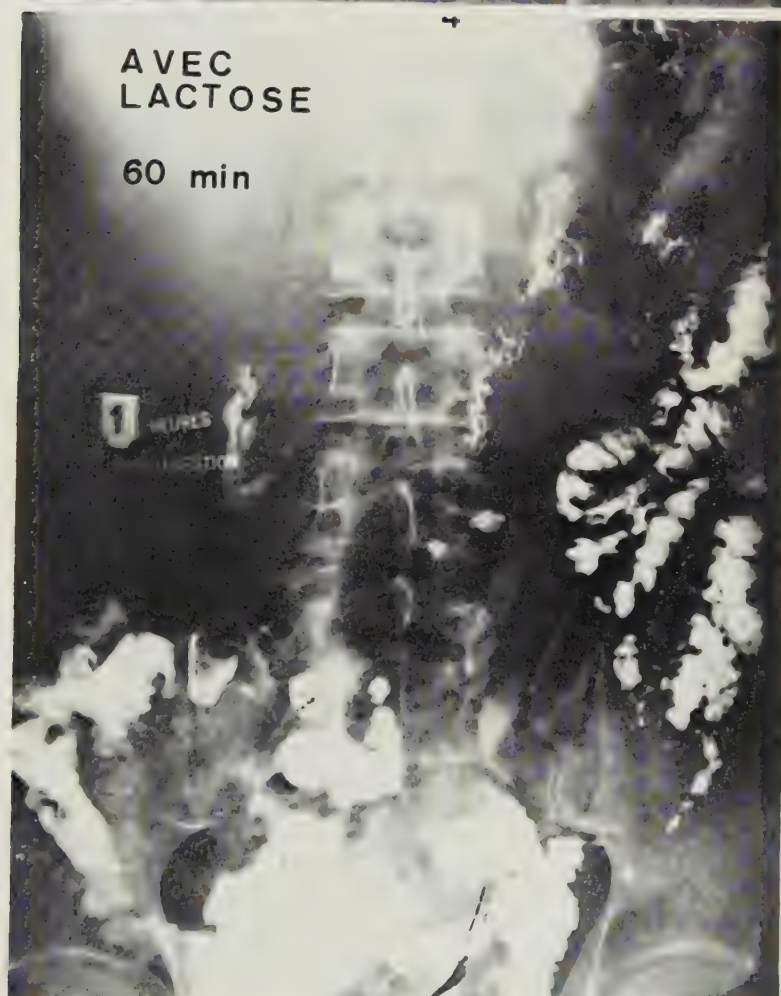
G 2

Cliché pris à 30'



G 4

Cliché pris à 60'



CHAPITRE III

RESULTATS

Les différentes méthodes d'étude que nous venons de détailler ont été utilisées dans notre travail pour l'exploration de soixante sujets adultes de la région Niçoise, répartis en deux groupes :

- un groupe de 20 sujets témoins
- un groupe de 40 sujets gastrectomisés

Pour rendre compte de nos résultats, il faut préciser l'étude statistique que nous avons pratiquée. En effet, en étudiant la répartition de l'activité lactasique, on s'aperçoit qu'il existe au sein de chaque groupe deux populations distinctes. Cette répartition telle qu'elle apparaît chez les sujets témoins (figure 9) et chez les sujets gastrectomisés (figure 10) ne correspond ni à une répartition de type GAUSS, ni à une distribution logarithmico-symétrique puisque dans les deux cas, les groupes sont hétérogènes. Ces constatations nous ont conduits à faire l'étude statistique de nos résultats en considérant séparément les deux populations : une population de sujets normolactasiques et une population de sujets alactasiques. Nous avons ainsi obtenu un certain nombre de valeurs: moyenne, écart type, erreur type, intervalle de confiance, caractéristiques de chaque population.

L'analyse et l'étude comparative des résultats obtenus va nous permettre d'apprécier la spécificité de chacune de ces méthodes. Dans un deuxième temps, nous tenterons d'apprécier la fréquence de l'insuffisance en lactase et son rôle éventuel dans l'intolérance au lait chez l'adulte et d'adulte gastrectomisé.

LEGENDES

N : Population de sujets Normolactasiques

A : Population de sujets Alactasiques

VALEURS STATISTIQUES

$\bar{X}$: Moyenne

V : Variance

$\sqrt{V}$: Ecart type

$\sqrt{\bar{X}}$: Erreur type

$S_1 - S_2$: Intervalle de confiance

S_1 = valeur maximale

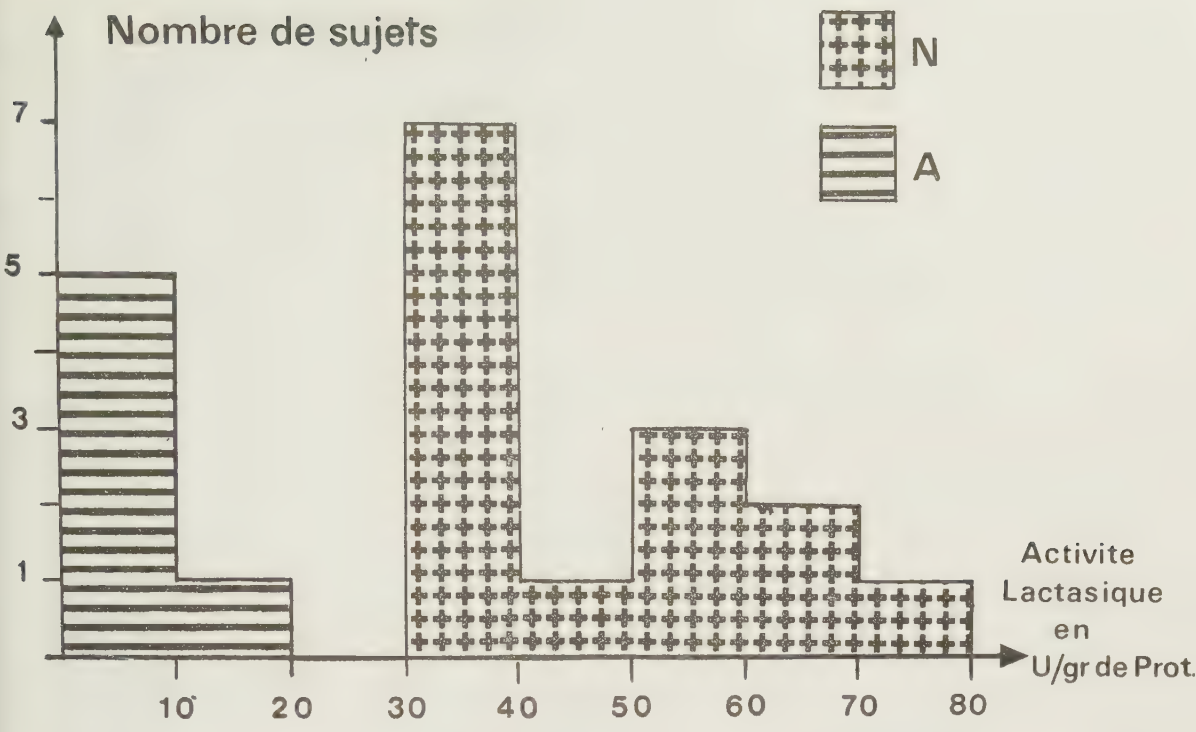
S_2 = valeur minimale

■ : Sujet Normolactasique

● : Sujet Alactasique

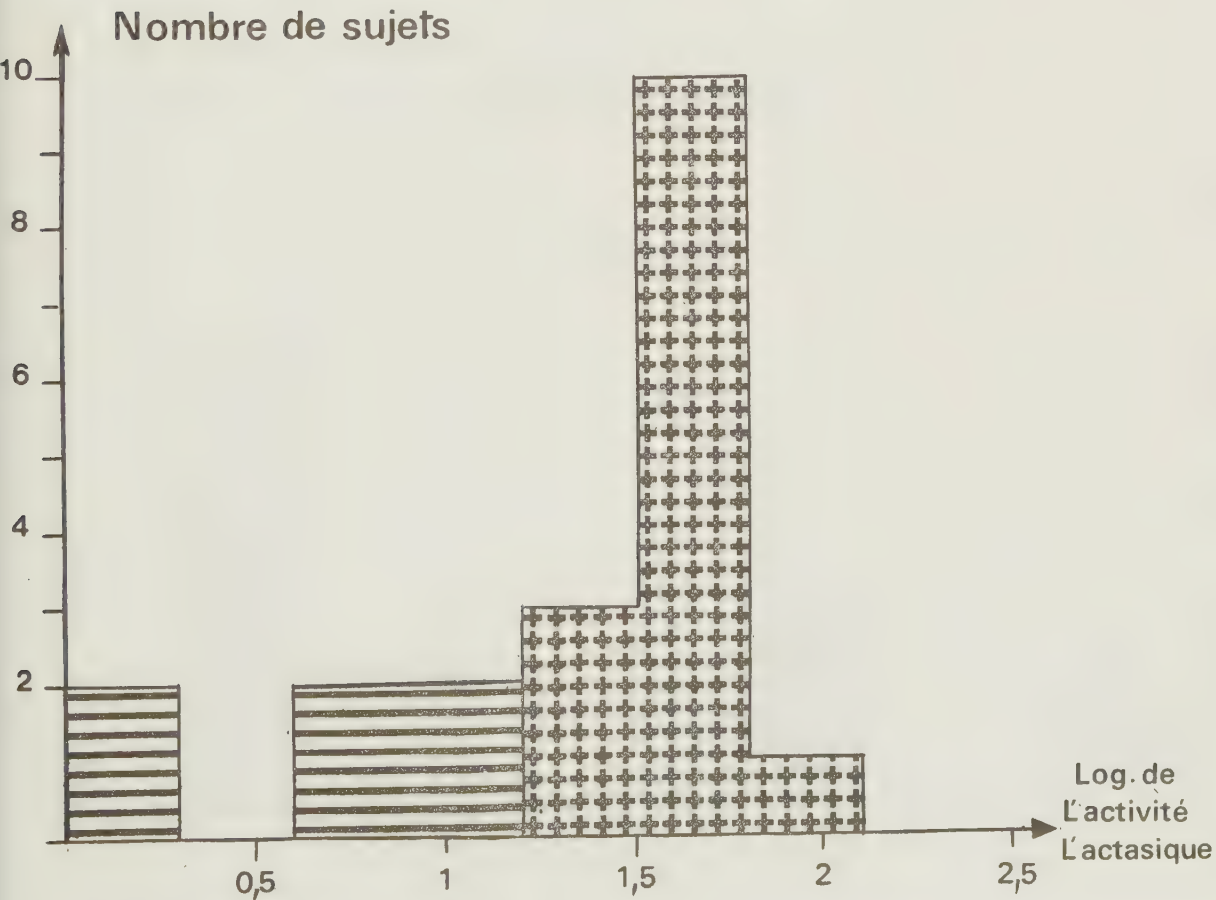
⊙ : Sujet Alactasique (Activité lactasique inférieure à 20 U/g de protéine. Elévation de la galactosémie inférieure à 0,05 g/l.) dont les résultats sont discordants : glycémie anormalement élevée (supérieure ou égale à 0,20 g/l.) après surcharge en lactose.

○ : Contrôle des 3 paramètres, après un intervalle de 6 mois, du seul sujet témoin alactasique ayant des résultats discordants pour ces paramètres ; les résultats du contrôle reproduisent exactement la même divergence.



Distribution de l'activité lactasique
chez 20 sujets TEMOINS

FIG. 9



Distribution log.de l'activité lactasique
chez 20 sujets TEMOINS

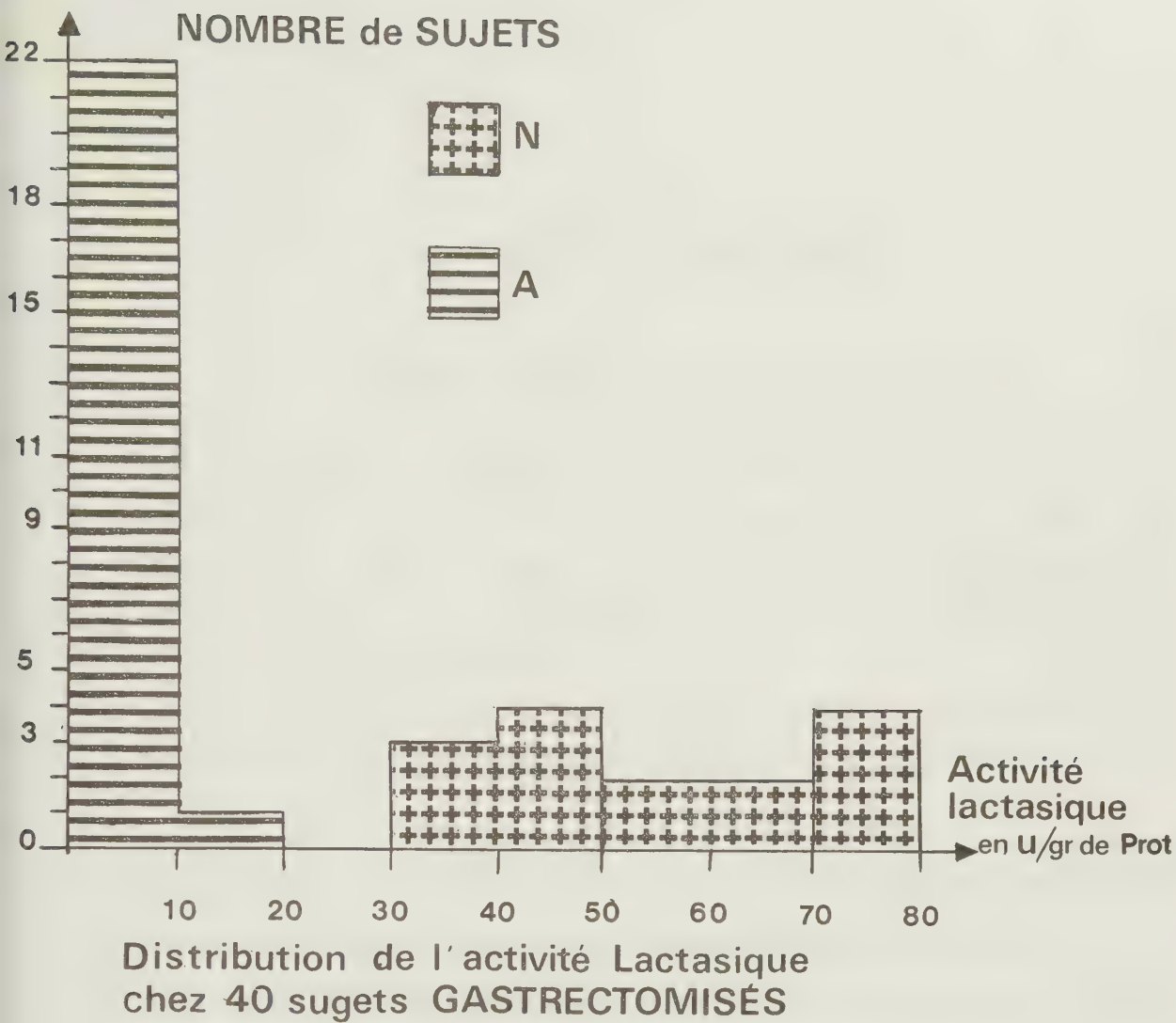
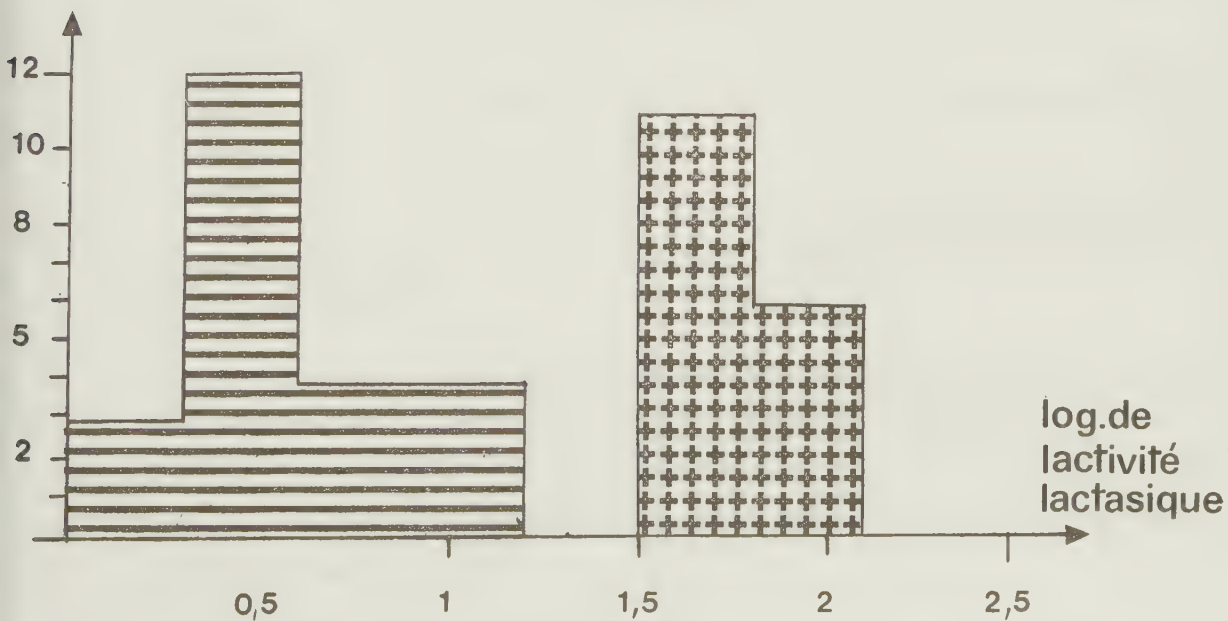


FIG. 10



Distribution log.de lactasique chez 40 sujets GASTRECTOMISÉS

A - ETUDE ANALYTIQUE

I - RESULTATS DE L'ENQUETE DIETETIQUE

Chez les 40 sujets gastrectomisés, 23 (57 %) avaient supprimé le lait et ses dérivés de leur alimentation à la suite de la gastrectomie ; 7 sujets avaient interrompu les apports lactés avant la survenue de l'ulcère ; et 10 sujets seulement (25 %) consommaient sans trouble tous les laitages.

Les 20 sujets constituant notre groupe témoin consommaient le lait et ses dérivés sans éprouver la moindre intolérance.

II - RESULTATS DE L'EPREUVE DE CHARGE EN LACTOSE

a) GROUPE DE SUJETS GASTRECTOMISES

Le groupe de 40 sujets gastrectomisés se répartit comme l'indique la figure II.

Pour 17 d'entre eux, l'élévation de la glycémie et de la galactosémie après l'épreuve de charge au lactose a été supérieur à la normale.

Pour 18 sujets (45 %), la glycémie et la galactosémie sont restées inférieure à la normale.

Et pour 5 sujets, les résultats obtenus apparaissent dissociés : la glycémie s'élevant normalement et la galactosémie restant inférieure à la normale (0,05 g/l).

Pour les sujets apparaissant normaux, l'élévation moyenne de la glycémie se situe à 0,74 g/litre avec un intervalle de confiance entre 0,89 g/litre et 0,59 g/litre ; l'élévation moyenne de la galactosémie est à 0,6 g/litre pour un intervalle de confiance entre 0,92 g/litre et 0,28 g/litre.

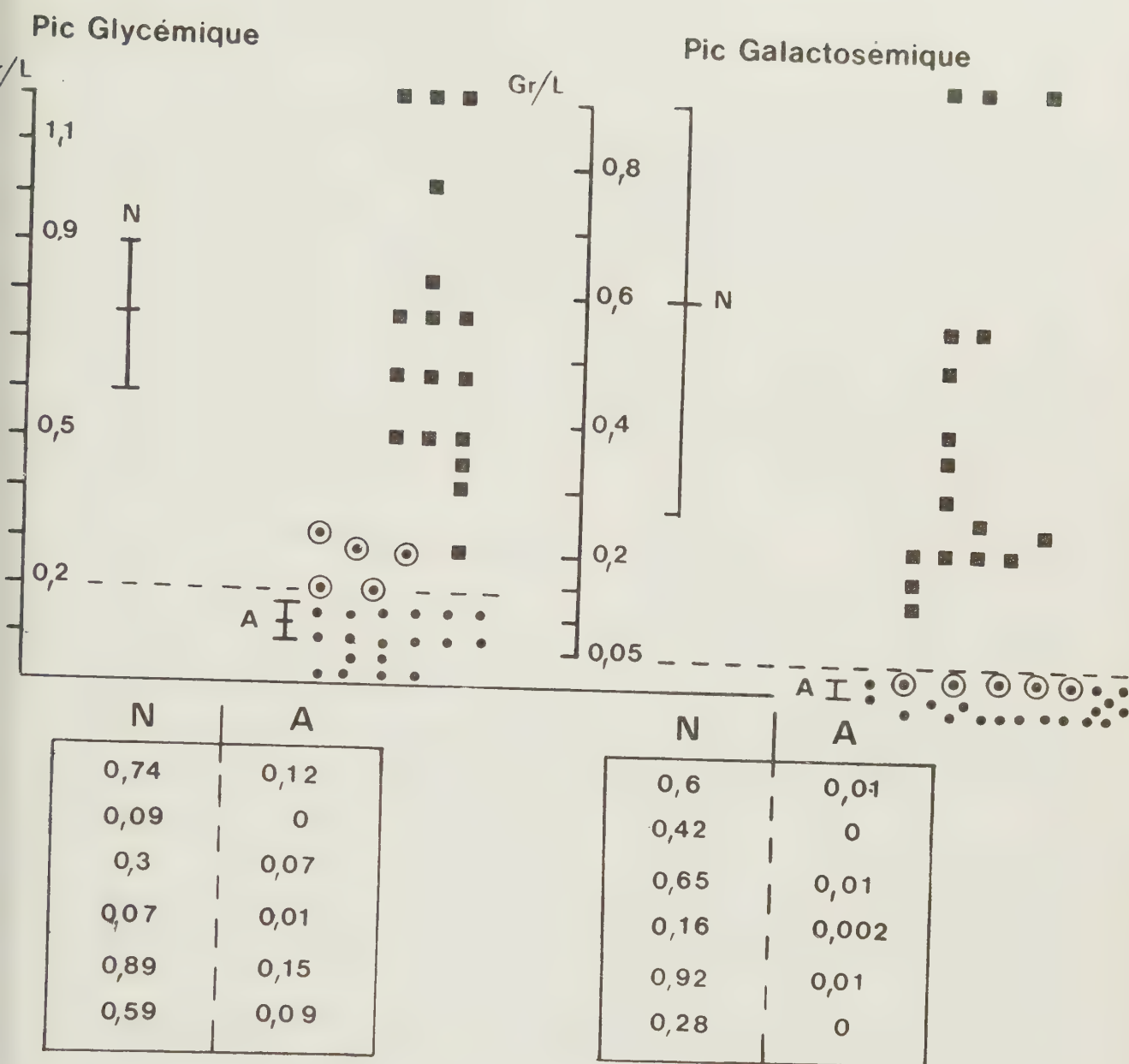


FIG. 11 ELEVATION MAXIMALE DE LA GLYCEMIE
ET DE LA GALACTOSEMIE
CHEZ 40 SUJETS GASTRECTOMISES

Comparativement, pour les sujets dont l'absorption du lactose est insuffisante, l'élévation moyenne de la glycémie se situe à 0,12 g/l. avec un intervalle de confiance entre 0,15 g/l et 0,09 g/l. ; l'élévation moyenne de la galactosémie est à 0,01 g/l pour un intervalle de confiance entre 0,018 g/l et 0 g/l.

Ces résultats statistiques concernant notre groupe de sujets gastrectomisés sont détaillés sur les figures 12 et 13, où sont représentées les courbes d'hyperglycémie et d'hypergalactosémie après surcharge en lactose.

b) GROUPE DE SUJETS TEMOINS

Chez les sujets témoins, comme le montre la figure 14, nous obtenons 14 sujets pour lesquels l'élévation de la glycémie et de la galactosémie sont normales ; 5 sujets (25 %) pour lesquels cette élévation est insuffisante et 1 sujet dont les résultats sont dissociés : l'élévation de la glycémie supérieure à la normale s'oppose au pic galactosémique qui reste inférieur à la normale.

Les courbes d'hyperglycémie (figure 15) et d'hypergalactosémie (figure 16) après repas de surcharge en lactose, permettent d'analyser avec précision les pics glycémiques et galactosémiques.

Pour les sujets dont l'absorption est normale, l'élévation moyenne de la glycémie se situe à 0,55 g/l (intervalle de confiance : 0,78 g/l et 0,32 g/l) et l'augmentation moyenne de la galactosémie à 0,36 g/l (intervalle de confiance : 0,64 g/l et 0,08 g/l).

A l'opposé pour les sujets dont l'absorption du lactose est insuffisante, l'élévation moyenne de la glycémie est à 0,14 g/l (intervalle de confiance : 0,2 g/l et 0,09 g/l) et l'augmentation moyenne de la galactosémie à 0,01 g/l (intervalle de confiance : 0,02 g/l et 0 g/l).

GLYCEMIE (gr/L)

GLYCEMIE (gr/L)

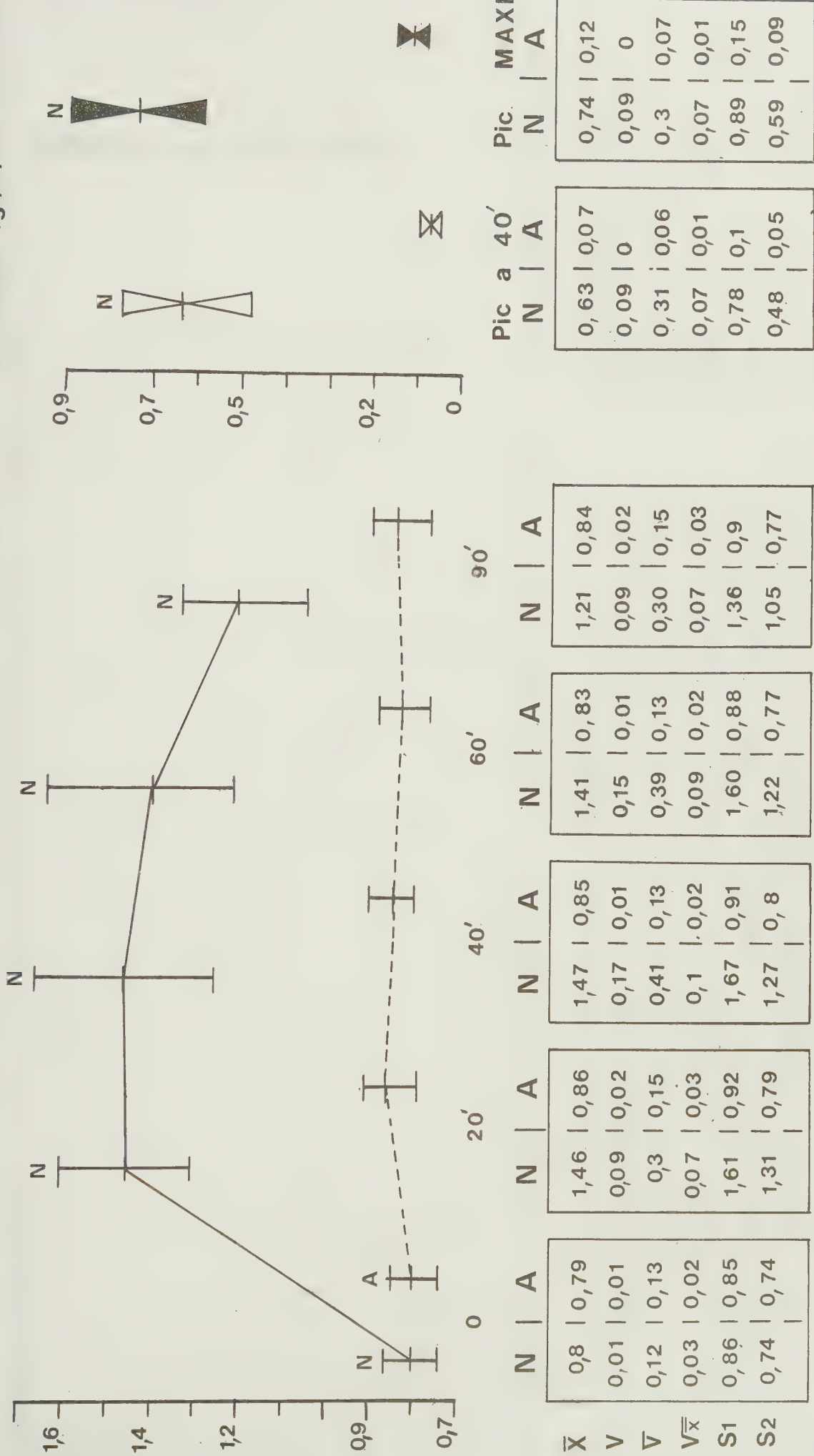


FIG. 12 Hyperglycémie Provoquée après surcharge en Lactose chez 40 sujets GASTRECTOMISÉS

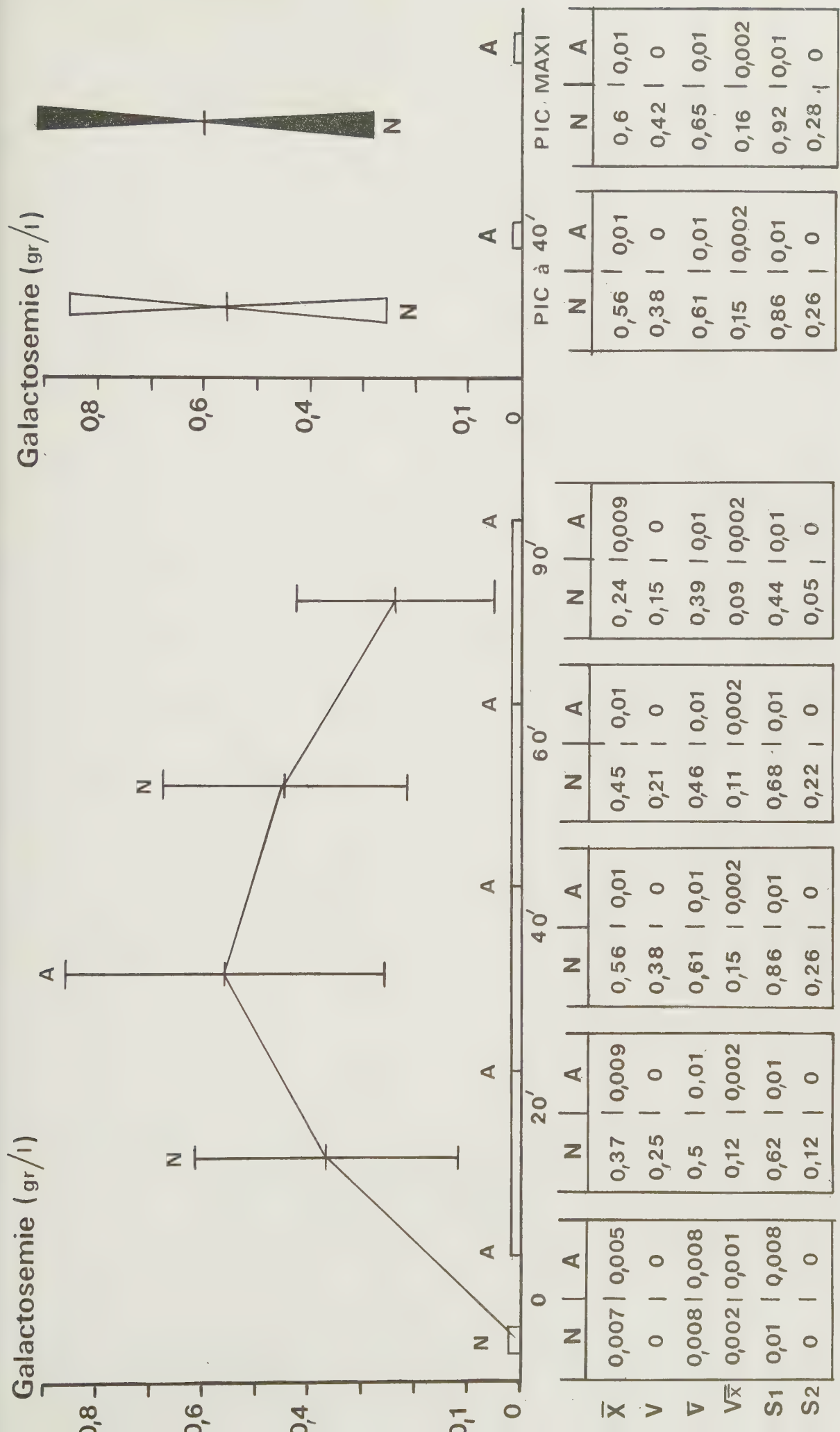


FIG. 13 Hypergalactosemie Provoquee après surcharge en lactose chez 40 Sujets GASTRECTOMISES

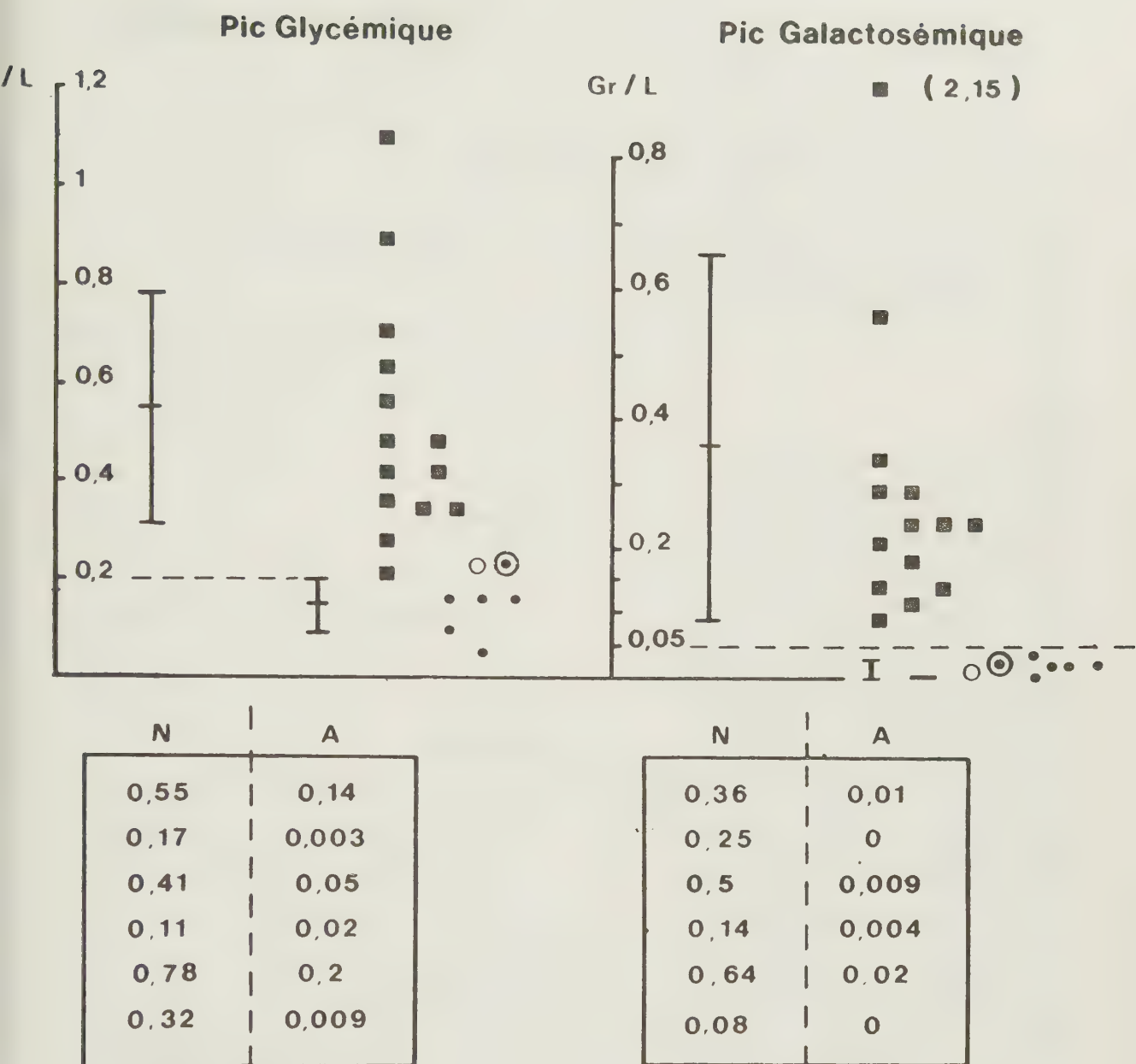
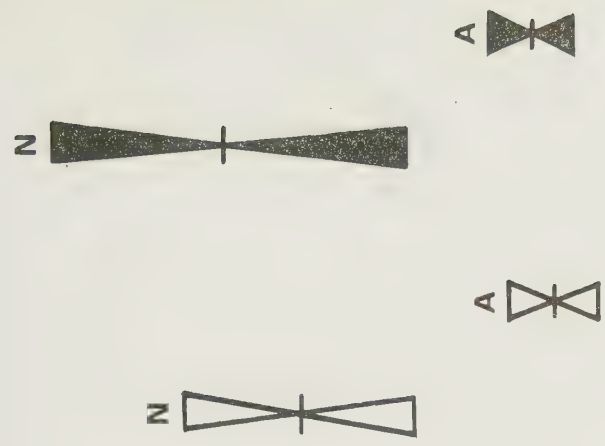
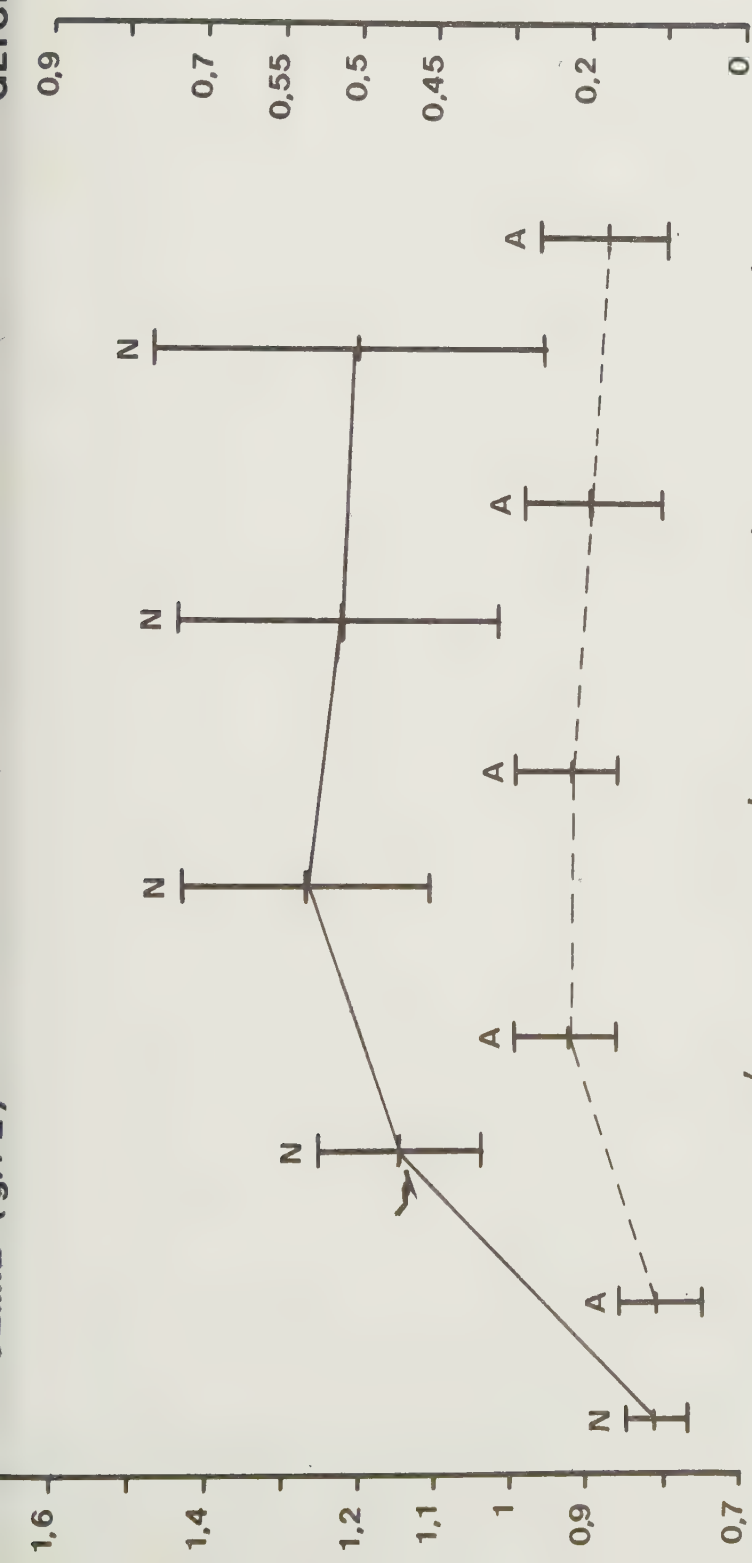


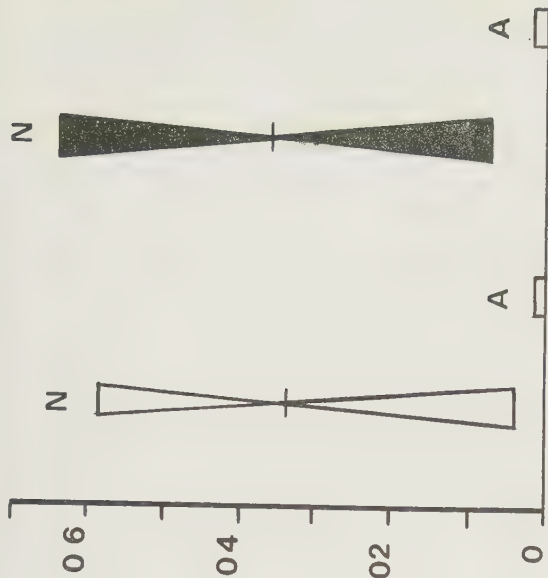
FIG. 14 ELEVATION MAXIMALE DE LA GLYCEMIE
ET DE LA GALACTOSEMIE
CHEZ 20 SUJETS TEMOINS

GLYCÉMIE (g/l)



	0		20'		40'		60'		90'		Pic à 40'		Pic Maxi	
$\bar{X}$	0,81	0,81	1,15	0,93	1,27	0,93	1,23	0,90	1,21	0,88	0,45	0,12	0,55	0,14
V	0,004	0,003	0,04	0,005	0,08	0,005	0,14	0,01	0,22	0,009	0,08	0,003	0,17	0,003
$\bar{V}$	0,06	0,06	0,2	0,07	0,29	0,07	0,38	0,1	0,47	0,09	0,28	0,05	0,41	0,05
$\bar{V\bar{X}}$	0,01	0,02	0,05	0,03	0,08	0,03	0,1	0,04	0,13	0,04	0,07	0,02	0,11	0,02
S1	0,84	0,86	1,26	1	1,43	1	1,4	0,99	1,47	0,97	0,61	0,18	0,78	0,2
S2	0,77	0,75	1,04	0,87	1,1	0,87	1,02	0,81	0,99	0,8	0,30	0,07	0,32	0,09

FIG.15 Hyperglycémie Provoquée après surcharge en Lactose chez 20 SUJETS TÉMOINS



III - RESULTATS DU TEST BARYTE AU LACTOSE

Cet examen radiologique a montré des aspects caractéristiques d'intolérance au lactose pour 27 sujets du groupe des gastrectomisés.

Chez les 20 sujets témoins, 7 fois seulement, cet examen a été perturbé.

IV - RESULTATS DES ACTIVITES DISACCHARIDASQUES AU NIVEAU DU FRAGMENT BIOPSIQUE JEJUNAL

a) GROUPE DE SUJETS GASTRECTOMISES

Pour 23 sujets gastrectomisés sur 40, l'activité lactasique est inférieure à la valeur de base que nous avons fixé (20 U/g. protéines). La valeur moyenne de cette activité est de 4,4 U./gde protéine avec un intervalle de confiance entre 5,6 et 3,1 U./g de protéine. Pour 17 sujets gastrectomisés, l'activité lactasique est normale ; sa valeur moyenne se situe à 57,1 U/g de protéine et l'intervalle de confiance entre 65,7 et 48,4 U/g de protéine.

Cette répartition des activités lactasiques chez les sujets gastrectomisés est reproduite sur les figures 17 et 18 où sont indiquées parallèlement les différentes valeurs obtenues pour les activités cellobiase, maltase, saccharase et tréhalase.

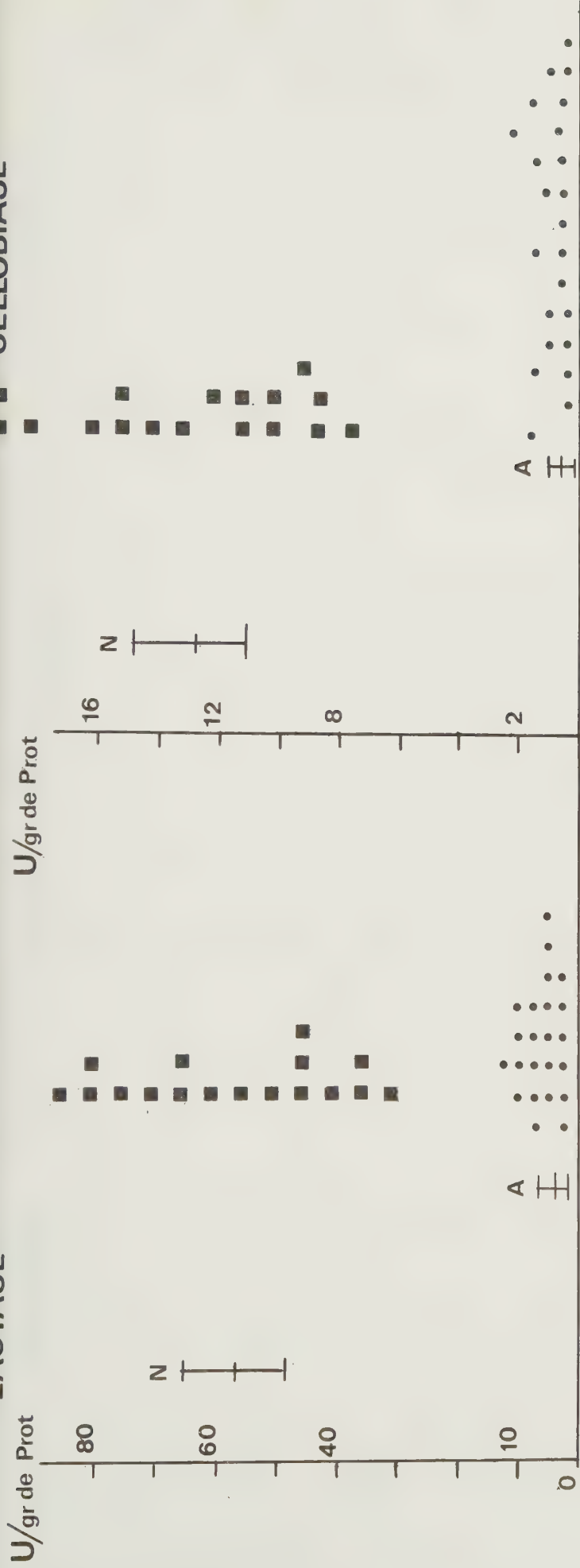
b) GROUPE DE SUJETS TEMOINS

Parmi le groupe témoin, 14 sujets ont une activité lactasique normale, sa valeur moyenne est de 47,8 U./g de protéine . Les 6 autres sujets apparaissent insuffisants en lactase avec une activité moyenne de 5,4 U./g de protéine et un intervalle de confiance entre 8,7 et 2,1 U./g de protéine.

Les résultats des activités disaccharidasiques du groupe témoin apparaissent détaillés sur les figures 19 et 20.

LACTASE

CELLOBIASE

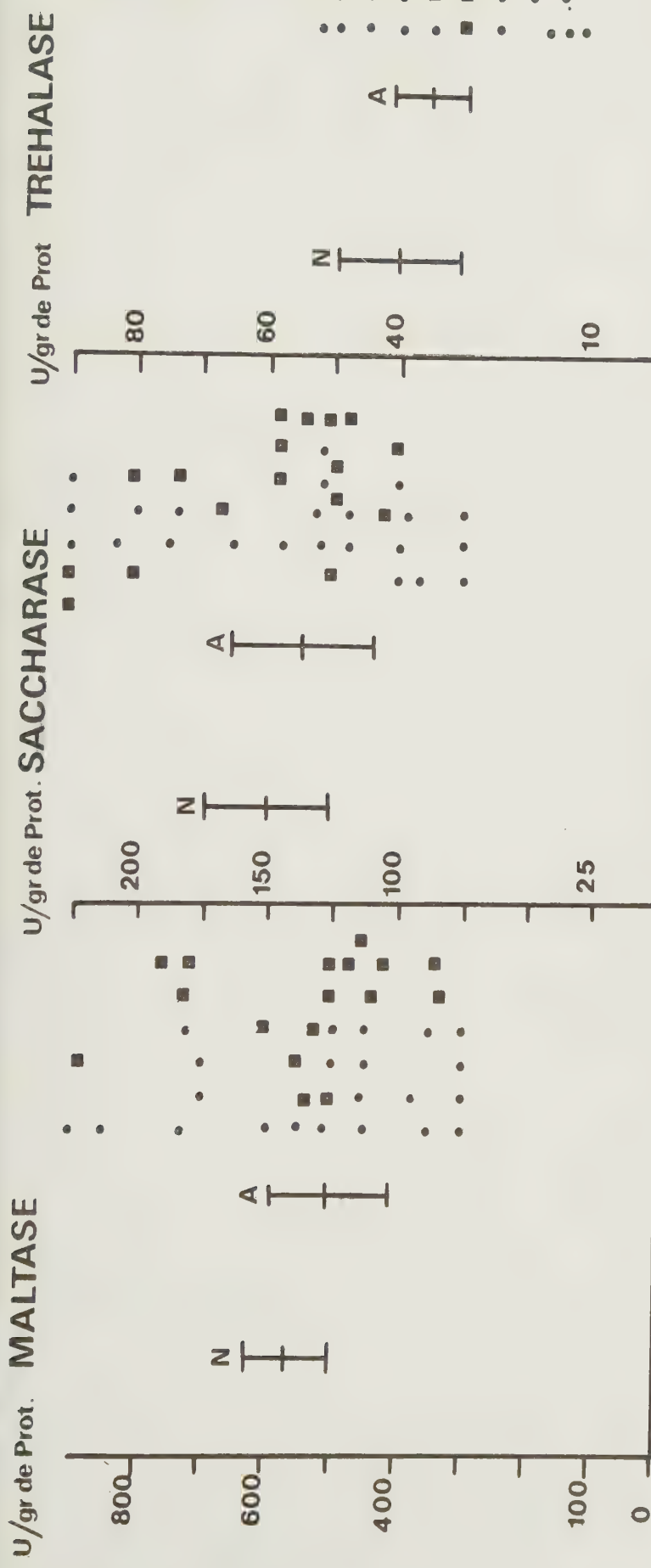


	N	A
$\bar{X}$	57,1	4,4
V	309	9
$\bar{V}$	175	3
$V_{\bar{x}}$	43	0,6
S1	657	5,6
S2	484	31

N	A
12,8	0,8
13,6	0,2
3,6	0,4
0,9	0,1
14,6	1
11	0,6

FIG. 17

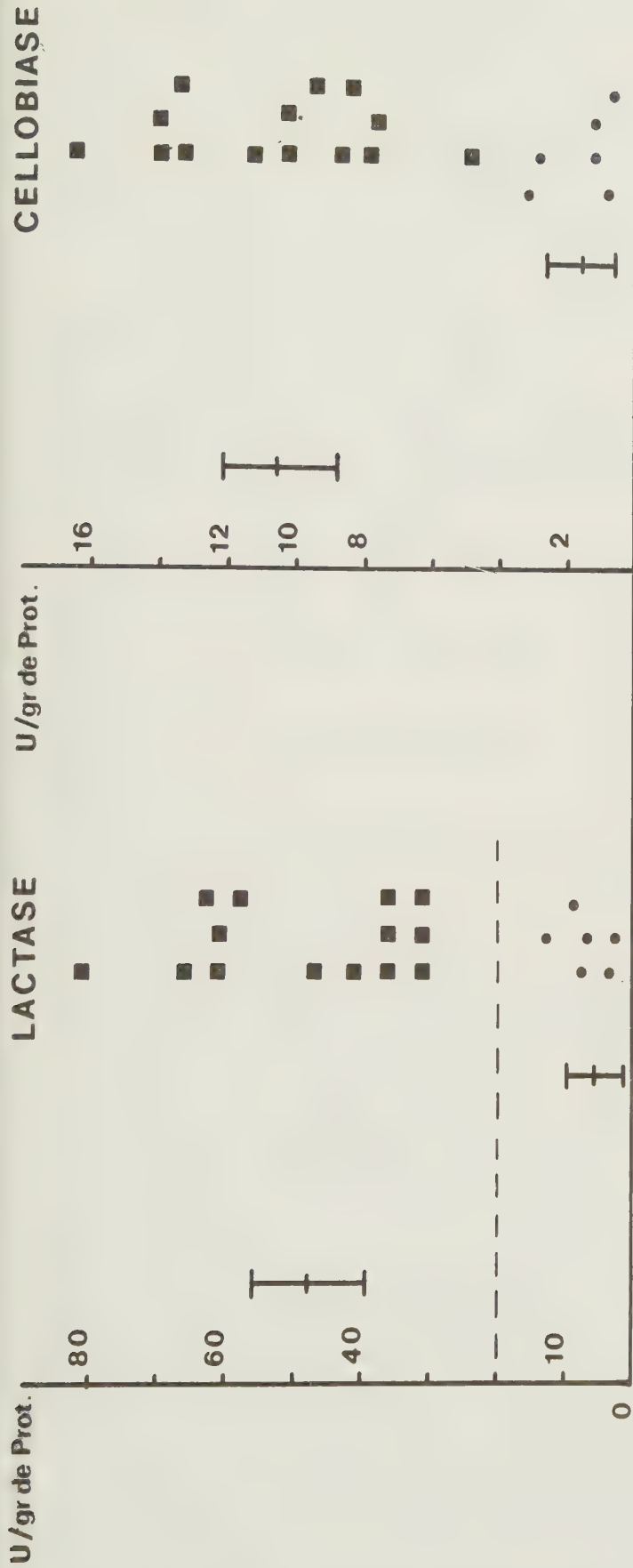
Activite Disaccharidasique du groupe de 40 sujets Gastrectomises



	N	A
$\bar{X}$	559	511
V	2228	41142
$\bar{V}$	149	202
$V\bar{x}$	37	43
S1	632	596
S2	486	427

N	A
41	36
336	228
18	15
4	3
50	43
32	30

FIG.18 Activité Disaccharidasique du groupe de 40 sujets Gastrectomisés



	N	A
$\bar{X}$	47,8	5,4
V	228,3	14,5
$\bar{V}$	15,1	3,8
$\sqrt{\bar{V}}$	4,1	1,7
S ₁	56	8,7
S ₂	39,6	2,1

N	A
10,4	1,4
9,7	1
3,1	1
0,8	0,4
12,1	2,3
8,7	0,5

FIG.19 Activité Disaccharidasique de 20 SUJETS TÉMOINS

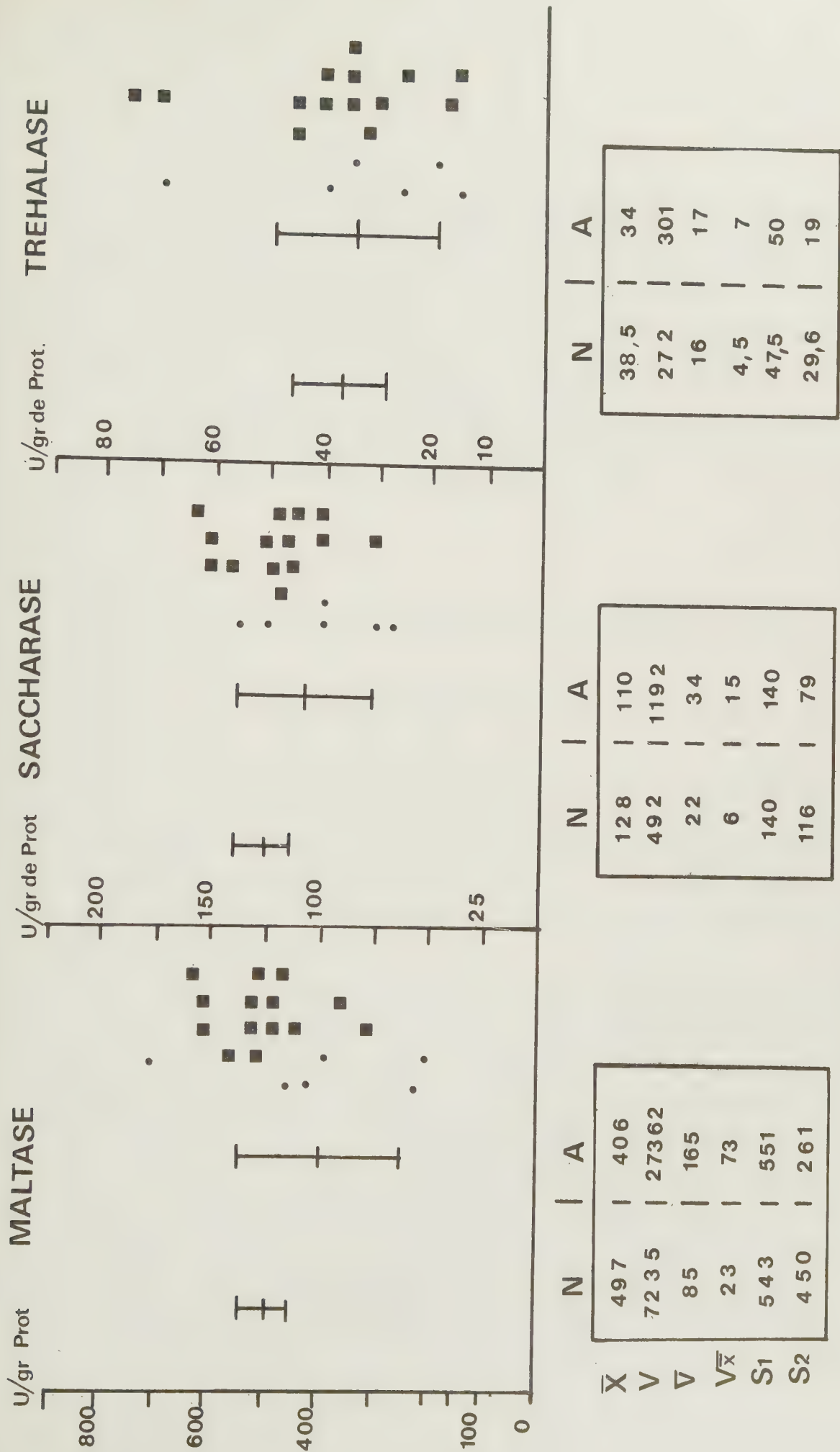


FIG. 20 Activité Disaccharidasique du Groupe de 20 sujets Témoins

Il est intéressant de souligner, à la lecture des différents tableaux résumant les activités disacchariques, que deux points communs caractérisent nos deux groupes et les 60 sujets qui les constituent :

- les activités lactase et cellobiase varient toujours dans le même sens, ce qui est conforme aux conclusions de tous les auteurs.

- par ailleurs, les activités maltase, saccharase et tréhalase sont normales, ce qui confirme l'homogénéité de notre matériel et accroît la valeur de nos critères de sélection.

B - ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS

I - INTERET DE L'ENQUETE DIETETIQUE

Après l'enquête diététique, tous les sujets de notre groupe témoin paraissaient avoir une consommation lactée normale ; cependant si l'on tient compte des résultats biochimiques après repas de surcharge ou des dosages enzymatiques effectués sur le fragment biopsique jéjunal, certains d'entre eux ont une activité lactasique insuffisante comme l'indique le tableau VII.

En ce qui concerne notre groupe de sujets gastrectomisés, il est intéressant de noter la fréquence élevée de sujets reconnaissant ne pas tolérer le lait dans leur alimentation. Il s'agit en effet de 30 sujets (75 %) sur 40, dont 7 avaient déjà supprimé cet apport alimentaire quotidien avant la survenue de l'ulcère et de la gastrectomie. En comparant les données de l'enquête diététique chez ce groupe de sujets avec l'activité lactasique de chacun d'eux (tableau VIII a et b), on s'aperçoit qu'il est impossible d'apporter une conclusion simple et unique : certains consommant du lait et des produits laitiers ont une activité lactasique insuffisante ; d'autres ayant supprimé cet apport

Nom	Age	Consommation lactée	Activité lactasique	Pic glycémique	Pic galactosémique	Test baryté
VAL.	41	+	31	O, 20	2, 15	+
BAR.	22	+	64	O, 90	O, 326	+
SEN.	68	+	47	O, 22	O, 56	+
HUR.	52	+	36, 7	O, 43	O, 199	+
LEG.	59	+	58, 8	O, 32	O, 224	+
DAL.	73	+	40	O, 36	O, 213	perturbé
BON.	83	+	58	O, 29	O, 102	+
ROU.	44	+	30, 7	O, 33	O, 12	+
MON.	69	+	60, 5	O, 69	O, 28	+
BON.	52	+	37	O, 42	O, 15	+
CAR.	27	+	35	1, 90	O, 236	+
ISN.	52	+	59, 5	O, 58	O, 163	+
BEL.	41	+	80, 8	O, 65	O, 289	+
MAR.	63	+	31	O, 47	O, 084	+
BAR.	31	+	11	O, 24	O, 008	perturbé
UGO.	42	+	1, 1	O, 10	O	perturbé
BAR.	23	+	5	O, 06	O, 01	perturbé
PRO.	28	+	10	O, 15	O, 028	perturbé
DOL.	49	+	4	O, 14	O, 014	perturbé
GIR.	25	+	1, 6	O, 19	O, 022	perturbé

TABLERAU VII

Etude comparative des différentes explorations
chez le groupe témoin

Nom	Age	Consommation lactée Avant Après Intervention	Activité lactasique	Pic glycémique	Pic galactosémique	Test Baryté
BON.	47	-	54	O, 69	O, 5	+
FOR.	45	+	65	O, 53	O, 3	+
LEM.	26	+	52	O, 22	O, 39	+
LIE.	76	+	90	1, 15	O, 56	+
VER.	74	+	63	O, 66	O, 21	perturbé
MAS.	65	+	70	O, 42	O, 168	perturbé
SAN.	56	+	46	O, 85	O, 56	+
PIA.	40	+	36	O, 75	O, 148	+
MAR.	62	+	32	1, 05	O, 418	+
HUR.	44	+	59	O, 51	O, 269	+
FAV.	60	+	35	O, 66	O, 227	perturbé
GOW.	37	+	41	1, 33	2, 35	perturbé
ROU.	45	-	84	O, 75	1, 8	+
ROJ.	48	+	44	O, 50	1, 75	+
SAC.	45	+	79	1, 35	O, 23	+
BIA.	69	+	44	O, 44	O, 255	+
BAT.	36	+	76	O, 78	O, 213	+
BEA.	60	+	8, 3	O, 23	O, 036	perturbé
MOU.	55	-	3, 5	O, 22	O, 02	perturbé
MAN.	60	+	3, 4	O, 20	O, 03	perturbé

TABLEAU VIII a

Etude comparative des différentes explorations
chez le groupe de sujets gastrectomisés

Nom	Age	Consommation lacté Avant Après Intervention	Activité lactasique	Pic glycémique	Pic galactosémique	Test Baryté
AST.	62	-	2, 9	O	O	perturbé
LES.	32	+	9, 8	O, 31	O, 005	perturbé
DAN.	58	+	2, 4	O, 17	O, 028	perturbé
GOZ.	56	+	O	O	O, 014	perturbé
CON.	55	+	3, 3	O, 11	O, 030	perturbé
SAB.	82	+	2, 6	O, 11	O	perturbé
ACH.	58	+	7, 5	O, 15	O	perturbé
GIG.	58	+	5, 3	O, 16	O, 008	perturbé
ERC.	61	-	3, 2	O, 10	O, 025	perturbé
GAS.	62	+	2, 6	O, 14	O	perturbé
SAT.	59	+	2, 1	O, 05	O, 014	perturbé
DAU.	43	+	8, 5	O, 11	O, 014	perturbé
CAP.	74	+	5, 6	O, 20	O	perturbé
DUH.	61	-	1	O, 10	O, 028	perturbé
SPI.	41	+	12, 5	O, 10	O	perturbé
BEL.	47	+	3, 4	O	O	perturbé
MAR.	29	-	1, 6	O	O	perturbé
LAF.	45	+	3, 5	O, 16	O, 028	perturbé
NOV.	67	+	6, 1	O, 09	O, 008	perturbé
FAL.	48	+	2, 8	O, 16	O, 014	perturbé

TABLEAU VIII b
Etude comparative des différentes explorations
chez le groupe de sujets gastrectomisés

avant et après la gastrectomie, conservent au contraire une activité lactasique normale. Ces constatations nous suggèrent quatre sortes d'idées :

- l'insuffisance en lactase peut n'entraîner aucune manifestation clinique, même chez le sujet gastrectomisé ;

- l'attrait pour le lait et ses dérivés varie non seulement avec le groupe ethnique que l'on étudie mais aussi avec la catégorie sociale à laquelle ce groupe appartient ;

- l'enquête diététique n'apparaît donc pas comme un critère spécifique et fidèle pour la mise en évidence de l'insuffisance en lactase, et en particulier lorsqu'on entreprend une étude de groupe de ce problème. Elle est un argument indispensable de la discussion en permettant de préciser l'interprétation des explorations plus objectives que l'on entreprend parallèlement pour une telle recherche.

- enfin, l'apport d'une alimentation lactée ne semble pas pouvoir modifier la valeur individuelle de base de l'activité lactasique.

II - VALEUR DE L'EXAMEN RADIOLOGIQUE DU REPAS BARYTE AU LACTOSE

A la lecture des résultats (tableaux VII et VIII a-b) cet examen nous a donné une fréquence plus élevée de sujets intolérants par rapport aux valeurs obtenues par le dosage de l'activité lactasique sur le fragment biopsique jéjunal. Mais, autant que l'on puisse en juger sur ce travail, ces erreurs données par le test baryté au lactose l'ont toujours été par excès. Ainsi, lorsque l'examen apparaissait normal, le sujet, qu'il soit gastrectomisé ou non, était toujours normolactasique. Par contre, et ceci apparaît de façon plus sensible chez le sujet gastrectomisé (4 sur 40) que chez le sujet témoin (1 sur 20), cet examen est perturbé alors qu'il n'existe ni atteinte villositaire, ni baisse de l'activité lactasique au niveau du fragment biopsique jéjunal.

La discordance observée chez les sujets gastrectomisés apparemment normolactasiques nous fait évoquer, avec de nombreux auteurs, la responsabilité des troubles mécaniques et bactériens engendrés par la gastrectomie dans la genèse des aspects fonctionnels retrouvés en radiologie. En ce qui concerne le sujet témoin, nous n'avons pu trouver aucune explication.

III - SPECIFICITE ET SENSIBILITE DU TEST BIOCHIMIQUE DE TOLERANCE AU LACTOSE

Cette épreuve de tolérance repose sur deux critères précis : une élévation de la glycémie supérieure ou égale à 0,20 g/litre et une élévation de la galactosémie supérieure ou égale à 0,05 g/litre.

L'étude comparative entre l'activité lactasique des sujets d'une part et l'élévation de la galactosémie d'autre part met en évidence une concordance parfaite des résultats pour les 60 sujets que nous avons explorés au cours de ce travail. Compte-tenu des valeurs de base que nous avons choisi comme normales en référence à de nombreux auteurs, cette méthode semble avoir une sensibilité et une spécificité intéressante pour un examen de pratique courante. Nos résultats s'accordent parfaitement avec l'opinion émise par les auteurs de cette méthode (121).

Par ailleurs, en ce qui concerne l'élévation de la glycémie, les résultats ne font pas apparaître la même concordance. En effet, que ce soit pour le groupe témoin ou le groupe de sujets gastrectomisés, nous obtenons avec ce dosage des faux résultats positifs : 1 sujet témoin, 5 sujets gastrectomisés. Dans ces 6 cas l'élévation de la glycémie, normale après repas de surcharge au lactose, s'oppose aux autres tests tous modifiés dans le sens d'une insuffisance en lactase. Ainsi, le dosage de la glycémie après surcharge, contrairement au test radiologique baryté avec lactose, semblerait sous-estimer la fréquence de l'intolérance au lactose lorsqu'on entreprend une étude de groupe.

Ces éléments de discussion s'inscrivent sur les figures 21 et 22. En outre, nous avons eu l'occasion d'explorer une deuxième fois à six mois d'intervalle, le seul sujet du groupe témoin qui présentait des résultats discordants en ce qui concerne cette méthode d'exploration. Comme l'indique le tableau IX, on s'aperçoit que les résultats ont été reproductibles dans le même sens, avec la même discordance : élévation de la glycémie supérieure à la normale, s'opposant aux résultats perturbés des autres tests. Pour ce qui est du groupe témoin, il semble que l'on soit en présence d'un sujet posant exactement le problème du choix des valeurs normales de référence, tant en ce qui concerne l'activité lactasique que l'élévation de la glycémie et celle de la galactosémie. Pour ce qui est du groupe de sujets gastrectomisés, seule la présence d'une anastomose gastro-intestinale pourrait expliquer la variabilité des dosages de la glycémie. Nous rejoignons ainsi l'opinion de la plupart des auteurs, à la suite de GUDMAND-HOYER en 1968 (94), qui accordent à ce dosage moins de spécificité et de sensibilité après gastrectomie.

Enfin, un dernier élément doit être analysé. Comme le montre la figure 23, la répartition des fréquences du pic glycémique et du pic galactosémique fait apparaître des différences nettes entre le groupe témoin et le groupe de sujets gastrectomisés. Seul le pic galactosémique apparaît avec le maximum de fréquence aux mêmes temps (40 minutes) chez les témoins (65 %) et chez les gastrectomisés (72,5 %). Comme l'indiquaient les auteurs le prélèvement à 40 minutes pour le dosage de la galactosémie permet de garantir à la méthode toute sa spécificité.

Comme le montrent les figures 16 et 17, les résultats statistiques confirment ces conclusions car les hypergalactosémies maximales et à 40 minutes se confondent dans leur moyenne chez le sujet témoin (0,56 g/l - 0,6 g/l) et chez le sujet gastrectomisé (0,32 g/l et 0,36 g/l).

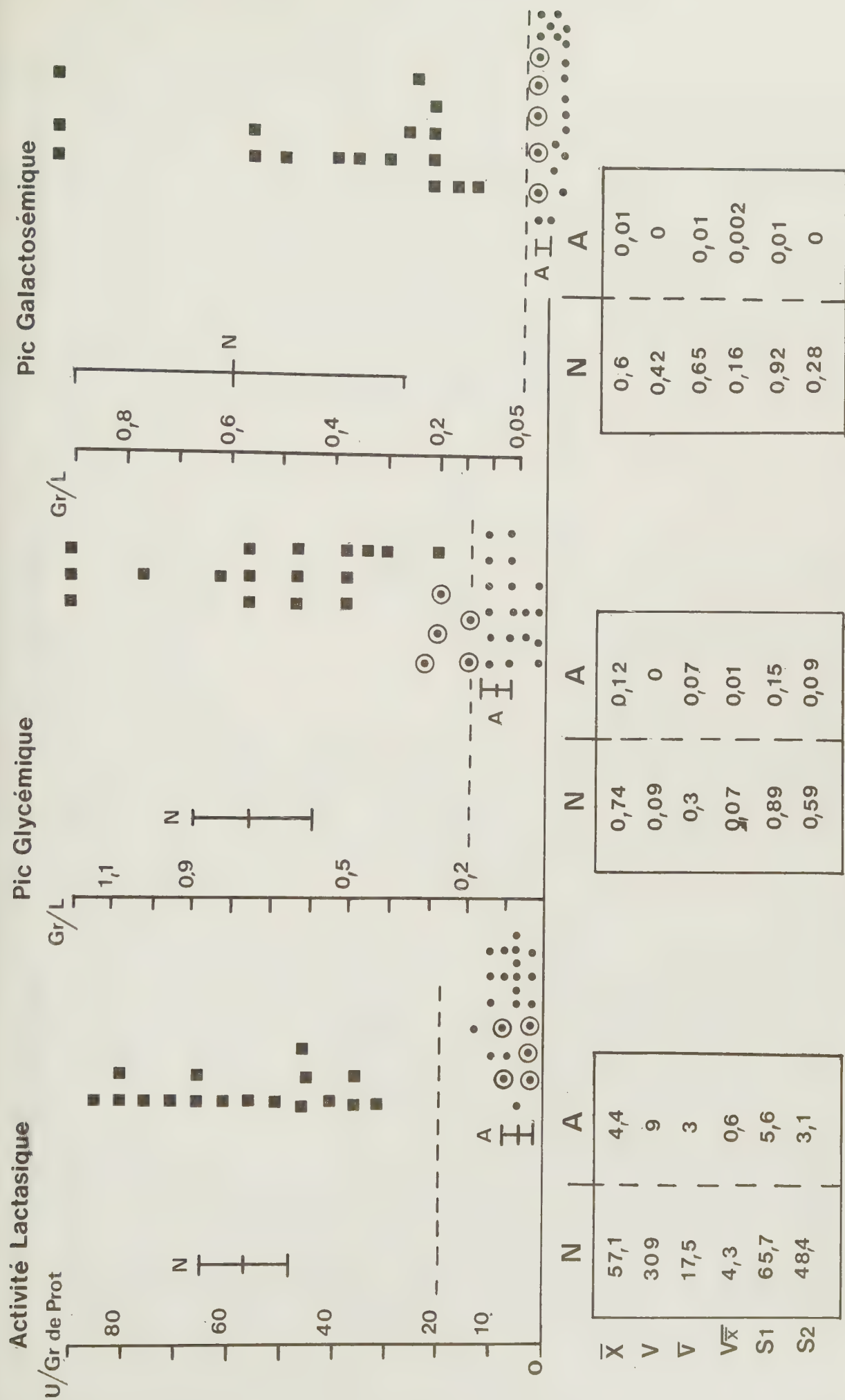


FIG. 21 Etude Comparative de l'activité lactasique chez 40 Sujets GASTRECTOMISÉS

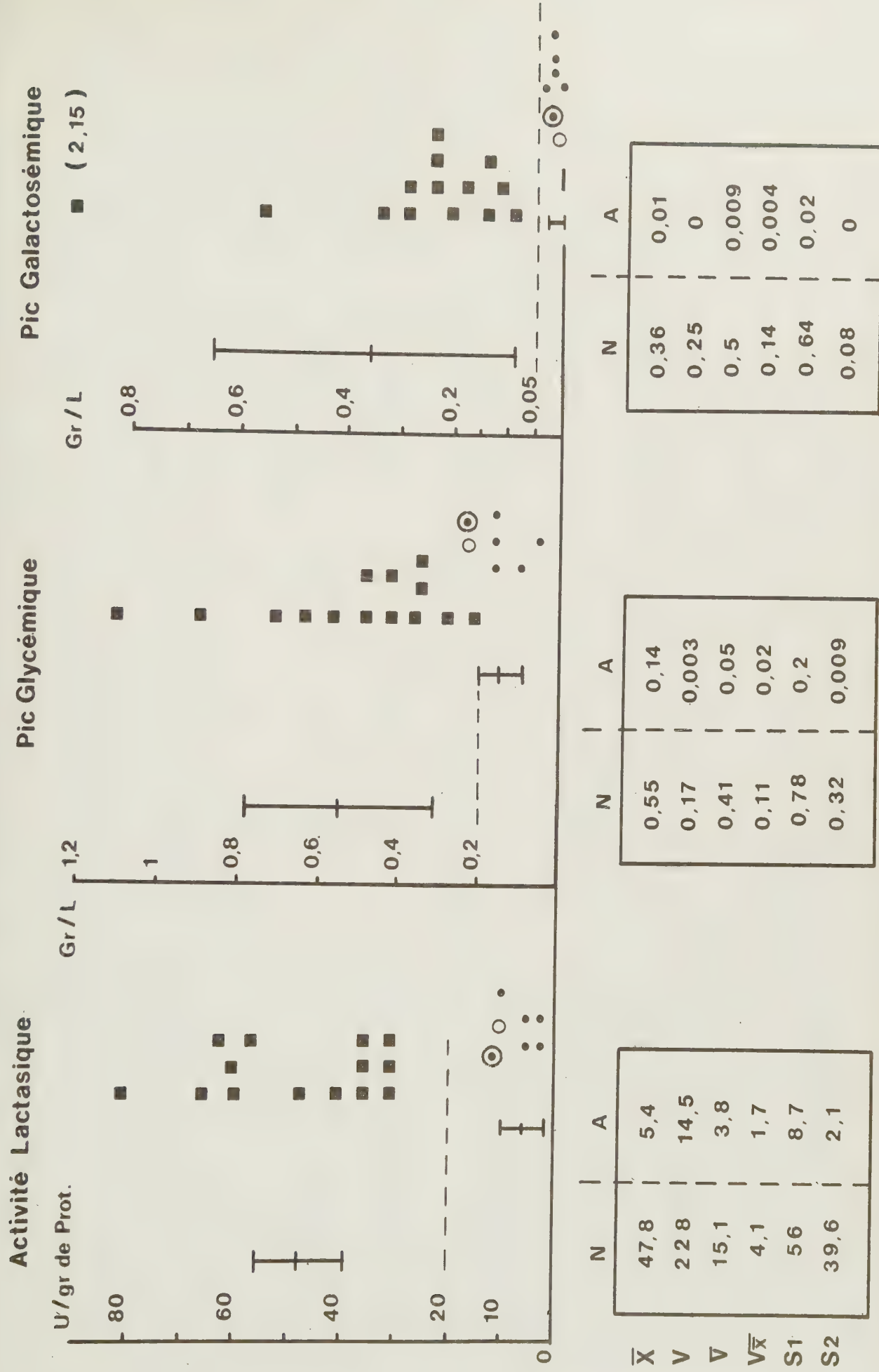


FIG. 22 Etude Comparative de l'Activité Lactasique chez 20 SUJETS TÉMOINS

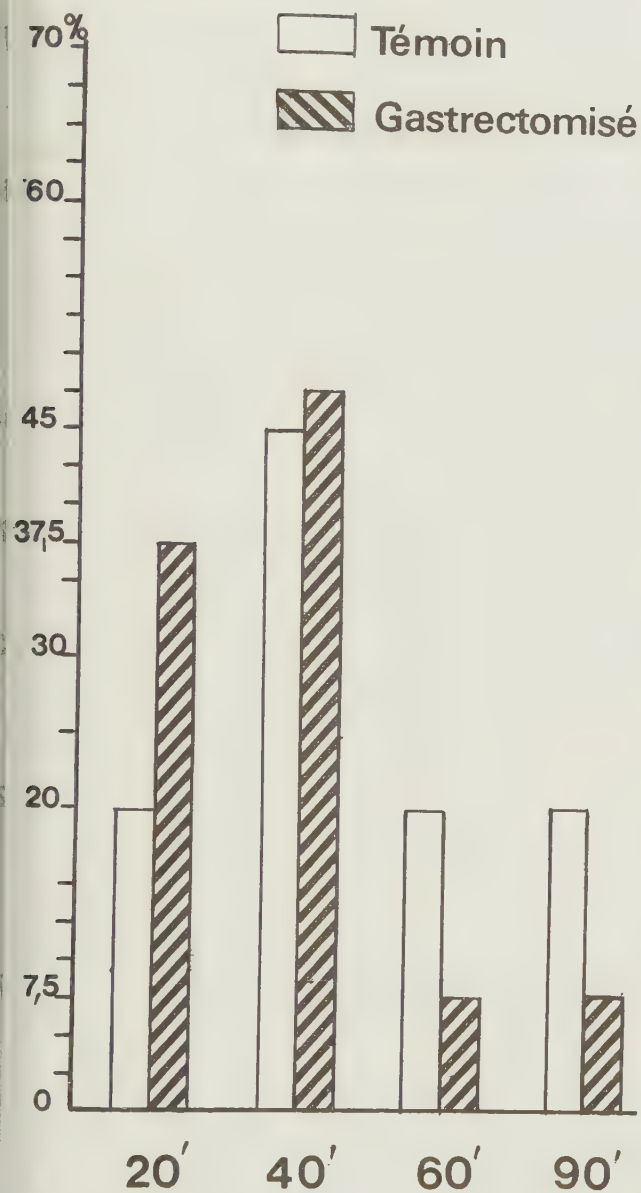
	Premiers Dosages	6 mois après	Normales
Activité Lactasique	1 1	9	20 U/gramme de protéines
Pic glycémique	<u>O, 24</u>	<u>O, 22</u>	O, 20g/litre
Pic galactosémique	O, 008	O	O, 05g/litre
Test Baryté	"Grêle fonctionnel"	"Grêle fonctionnel"	

TABEAU IX

Etude comparative pour un sujet témoin

Pic Glycémique

Fréquence



Pic Galactosemique

Fréquence

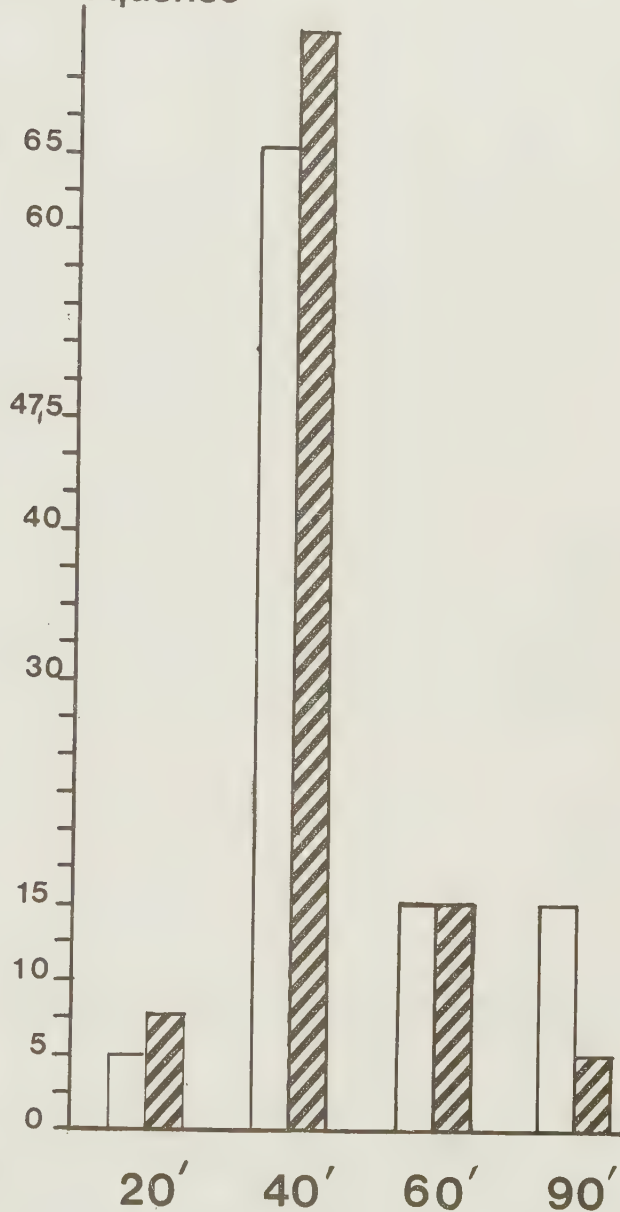


Fig. 23 FRÉQUENCE EN POURCENTAGE DES PICS GLYCEMIQUES ET DES PICS GALACTOSEMIQUES CHEZ 20 SUJETS TEMOINS ET 40 SUJETS GASTRECTOMISES

Il n'en est pas de même pour la mesure de la flèche hyperglycémique dont la répartition de fréquence dans le temps varie nettement entre le groupe témoin et le groupe de sujets gastrectomisés. Seuls 45 % des sujets témoins ou gastrectomisés ont une élévation maximale de la glycémie à 40 minutes ; cette élévation maximale de la glycémie apparaît avant 40 minutes chez 40 % des sujets gastrectomisés, alors qu'elle apparaît après 40 minutes chez 40 % des sujets du groupe témoin. Ainsi, que ce soit pour l'étude de sujets témoins ou de sujets gastrectomisés, il est impossible, pour conserver à la méthode une certaine valeur, de pratiquer seulement le dosage de la glycémie à 40 minutes : la flèche hyperglycémique apparaît précocement chez le sujet gastrectomisé alors qu'elle est plus étalée et même tardive chez le sujet témoin.

Si cette épreuve biochimique de tolérance paraît être d'une grande sensibilité pour apprécier l'absorption du lactose, il semble que le dosage de la galactosémie soit le garant de sa meilleure spécificité car il constitue le seul critère ayant permis de différencier avec le plus de précision et de clarté les sujets alactasiques des sujets normolactasiques.

L'analyse et l'étude comparative des résultats peuvent se résumer ainsi :

Pour les sujets gastrectomisés, 31 ont présenté des explorations concordantes. Pour 13 d'entre eux, les tests étaient uniformément normaux ; pour 18 sujets, les tests étaient uniformément perturbés, témoignant d'une insuffisance de l'activité lactasique de la muqueuse intestinale.

Pour les 9 sujets restants, les résultats sont discordants : chez 5 d'entre eux le pic glycémique normal s'oppose aux autres critères tous modifiés dans le sens d'une insuffisance de l'activité lactasique

et chez les 4 autres le test baryté au lactose est caractéristique de grêle fonctionnel alors que les autres tests sont normaux.

En ce qui concerne le groupe de 20 sujets témoins, 18 fois les résultats des explorations ont été concordants : 13 d'entre eux sont normaux, tandis que 5 apparaissent intolérants au lactose. Pour un sujet la flèche hyperglycémique normale après surcharge en lactose s'oppose aux autres critères tous perturbés dans le sens d'une insuffisance en lactase, tandis que pour un autre sujet, le test radiologique baryté se dissocie des autres épreuves qui sont normales.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

L'enquête diététique nous a permis de constater combien les sujets que nous avons explorés consommaient peu de lait et de produits laitiers même s'ils ne présentaient pas d'intolérance. Quoi qu'il en soit cette enquête ne saurait prétendre être une méthode objective d'exploration de l'intolérance au lactose bien que certains auteurs tels que DEMOLE (66) l'utilisent pour des études de groupe. En effet le travail de GILAT en 1972 (87) montre à quel point les sujets insuffisants en lactase toléraient remarquablement un apport lacté quotidien après une courte période d'adaptation. D'autres auteurs, Mc MICHAEL (155), MARSHALL (152), estiment également qu'il n'existe pas de corrélation possible entre la valeur de l'activité lactasique d'un sujet et sa tolérance personnelle pour le lactose, quel que soit le groupe ethnique étudié.

Sur le plan méthodologique, c'est donc vers les quatre tests proposés pour l'exploration des sujets que notre discussion va être orientée.

La concordance des réponses à ces quatre épreuves n'a été

mise en défaut que pour deux paramètres : le test radiologique baryté et l'hyperglycémie provoquée après repas de surcharge en lactose.

En ce qui concerne l'examen radiologique baryté, tous les auteurs reconnaissent son manque de spécificité puisqu'il ne permet habituellement de mettre en évidence que des pourcentages de sujets insuffisants en lactase inférieurs aux autres modes d'exploration (ROSENQUIST (181), THOMPSON (200)). Personnellement au cours de notre travail, cet examen nous semble trop sensible puisqu'il est perturbé chez quatre sujets gastrectomisés et un sujet témoin dont les autres explorations apparaissaient normales. Ce résultat discordant, observé chez les sujets gastrectomisés, nous fait suspecter avec de nombreux auteurs la responsabilité des troubles mécaniques engendrés par la gastrectomie dans la genèse des aspects fonctionnels observés en radiologie. Mais le fait que cette discordance apparaisse également pour un sujet témoin normolactasique remet peut être en cause le protocole de la méthode que nous avons utilisée.

La mesure de l'élévation de la glycémie après repas de surcharge en lactose a mis en évidence des résultats discordants mais opposés aux précédents : cette augmentation apparaissait suffisante chez 5 sujets gastrectomisés et 1 sujet témoin dont les autres explorations rendaient compte de l'existence d'une insuffisance en lactase. En fait, cette constatation rejoint tout à fait les conclusions de nombreux auteurs tels que EVENSON en 1942 (74), GUDMAND-HOYER en 1968 (94) ou BALSLEV en 1971 (11). Les résultats statistiques des études comparatives qu'ils ont pratiquées sont formels : la flèche hyperglycémique au cours du test de tolérance au lactose est supérieure après gastrectomie. Pour ces auteurs, la meilleure capacité de drainage et de remplissage de la cavité gastrique explique ce phénomène et le rôle éventuel joué par la vagotomie doit être écarté.

Pour faire apparaître une concordance parfaite entre le dosage de l'activité lactasique d'une part et la mesure de l'élévation de la glycémie après surcharge en lactose d'autre part doit-on remettre en

cause le choix des unités de lactase que nous avons pris comme critère de normalité ? Il semble plus logique de penser, et notre discussion précédente nous aide à le croire, que la valeur seuil de la glycémie, choisie pour correspondre à une absorption normale du lactose, doit être insuffisante. A vrai dire, cette valeur limite semble très difficile à déterminer ; en effet, en étudiant la répartition logarithmique des pics glycémiques des sujets de chaque groupe (figures 24 et 25) on s'aperçoit que la mesure de la glycémie manque de spécificité et de pouvoir discriminatoire, l'histogramme ne permettant plus d'individualiser nettement les sujets alactasiques des sujets normolactasiques.

Au contraire, la même étude faite pour la répartition logarithmique des pics galactosémiques après surcharge en lactose, (figures 24 et 25) met en évidence de façon nette les deux populations de sujets qui constituent chaque groupe étudié.

On comprend aisément la raison pour laquelle le dosage de l'activité lactasique (figure 26) et la mesure de la galactosémie après surcharge en lactose ont été les deux seules explorations dont les résultats sont tout à fait concordants pour les 60 sujets qui ont été explorés au cours de notre travail : ces deux méthodes ont une spécificité et une sensibilité équivalentes, elles semblent posséder la même valeur.

Les prélèvements biopsiques jéjunaux et les dosages des activités disaccharidasiques soulèvent encore de nombreuses critiques, l'étude pratiquée ne portant que sur un segment de la muqueuse du grêle et l'examen présentant certaines difficultés pour une exploration de pratique courante. C'est pourquoi de nombreux travaux ont été réalisés en utilisant comme seul critère les variations de la glycémie après surcharge en lactose. On conçoit les difficultés qu'il peut y avoir à comparer les résultats obtenus pour une étude de groupes par des critères différents. Ainsi, si sur le plan méthodologique

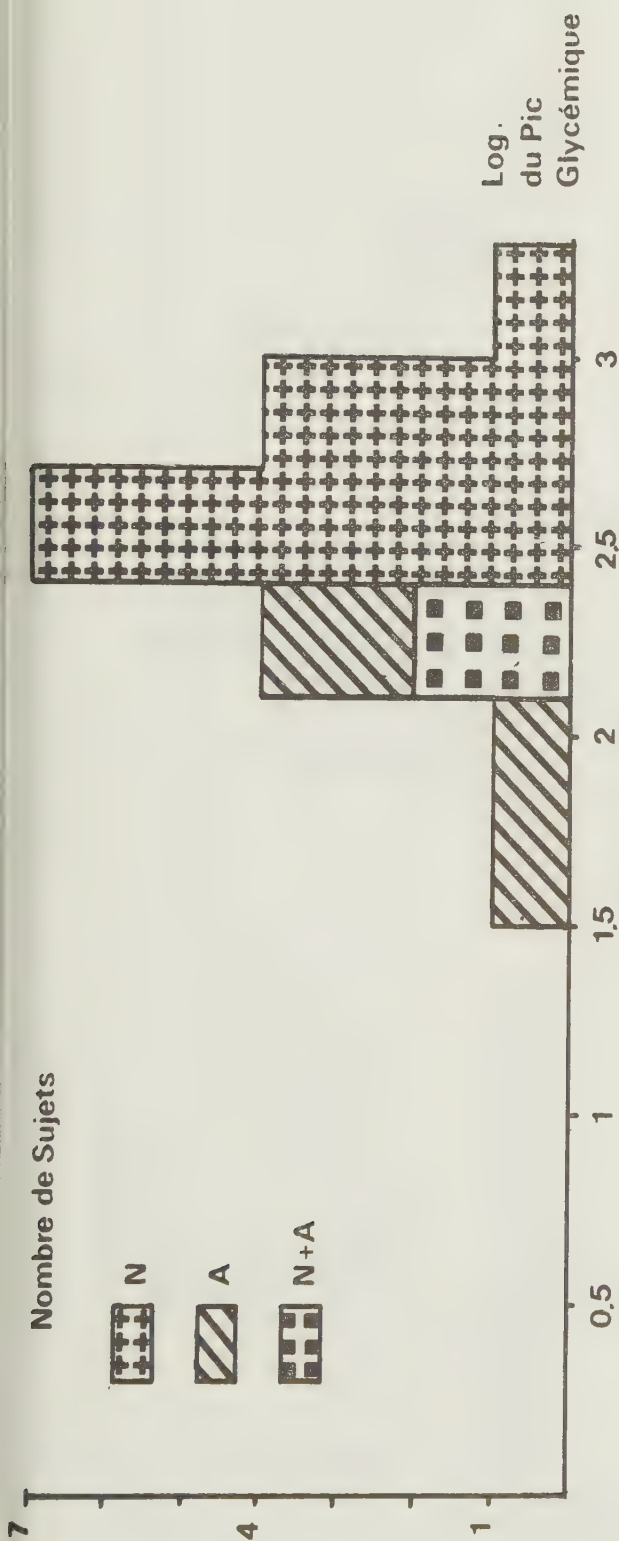


FIG : Distribution Log. du Pic Glycémique chez 20 SUJETS TÉMOINS

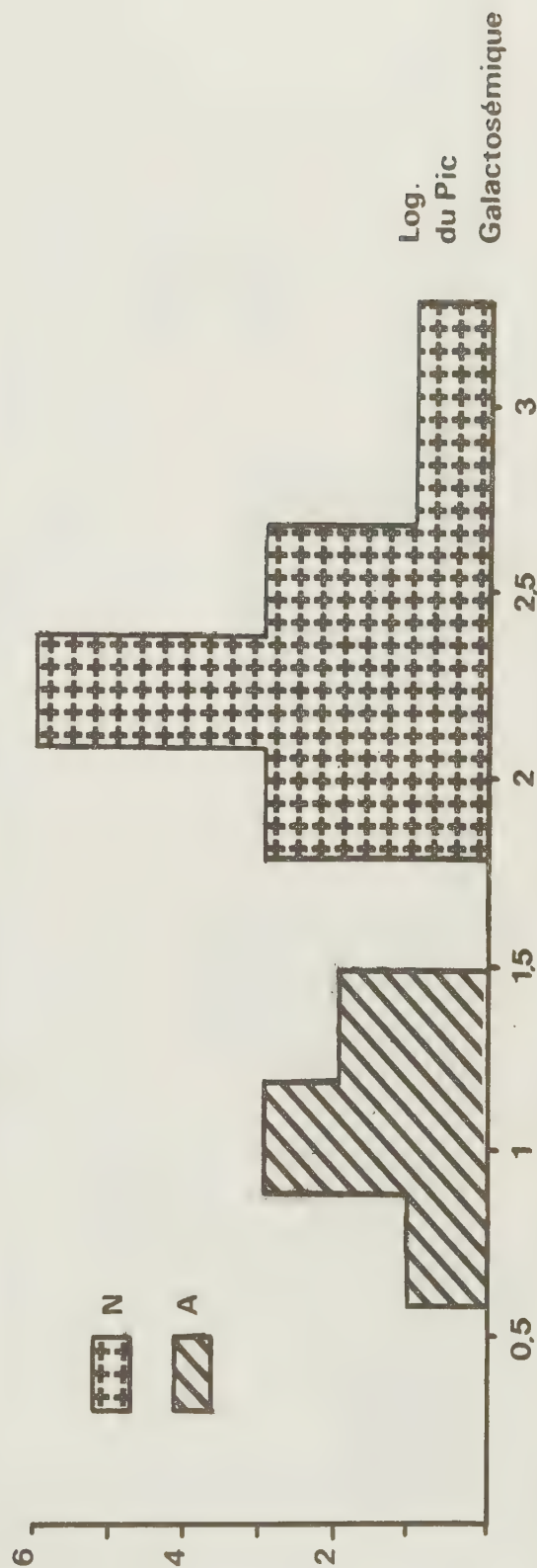


FIG. 24 Distribution Log. du Pic Galactosémique chez 20 SUJETS TÉMOINS

Nombre de Sujets

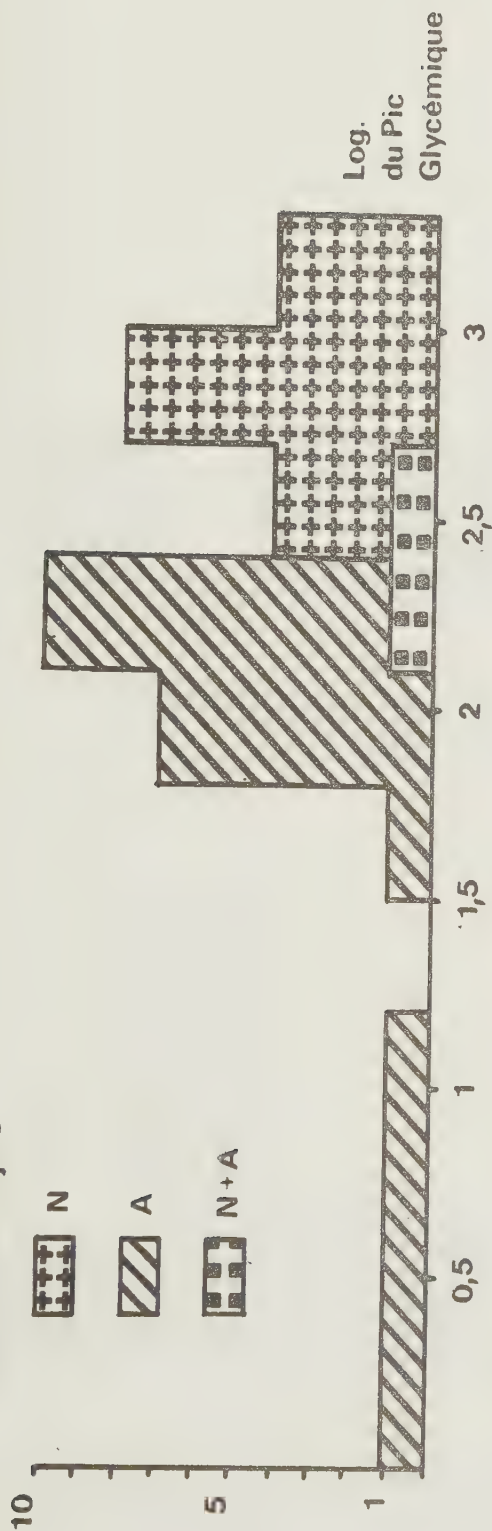


FIG : Distribution Log. du Pic Glycémique chez 40 Sujets Gastrectomisés

Nombre de Sujets

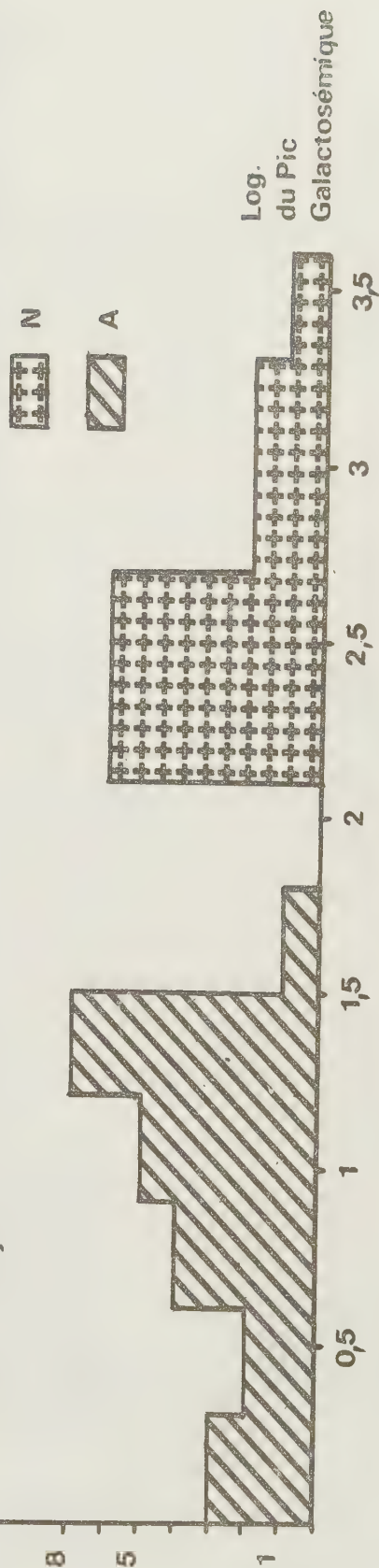
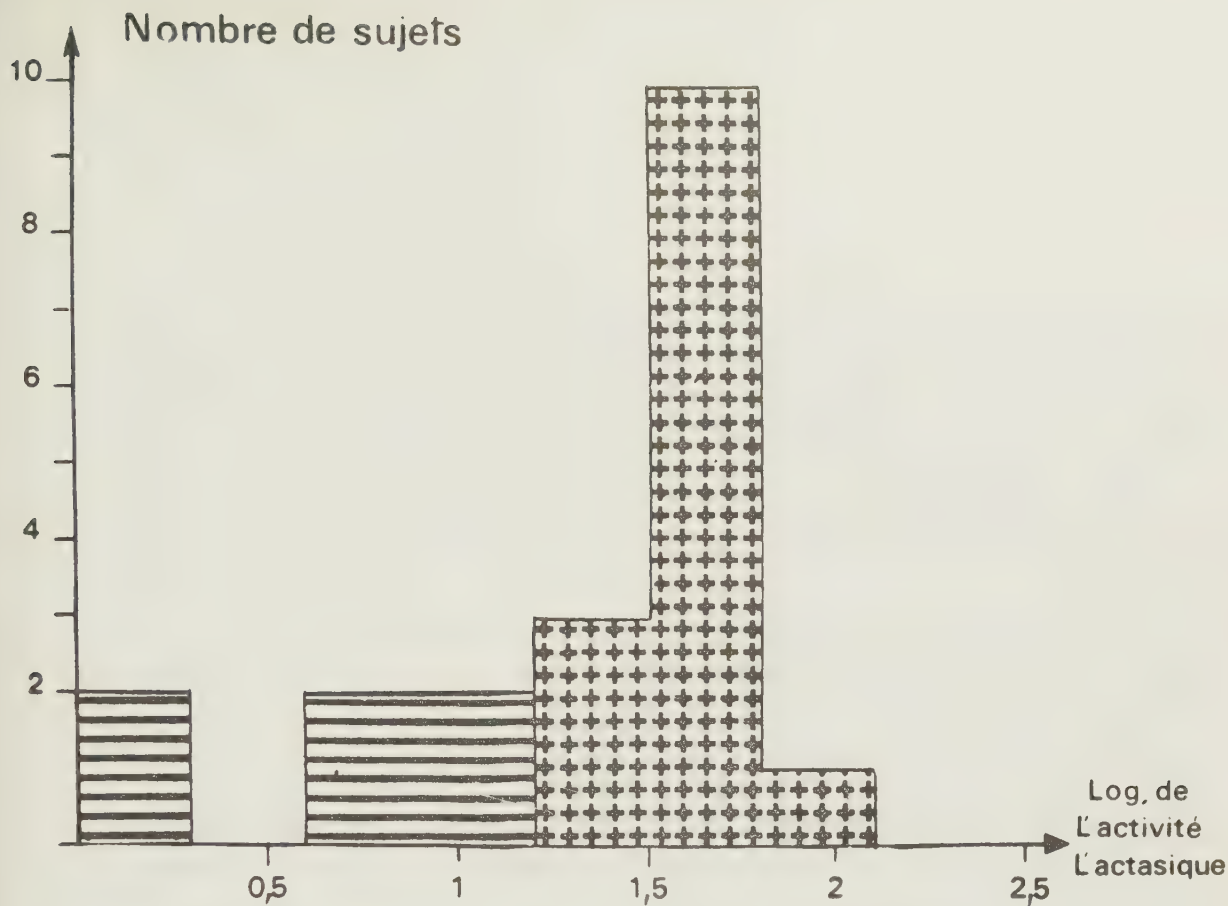
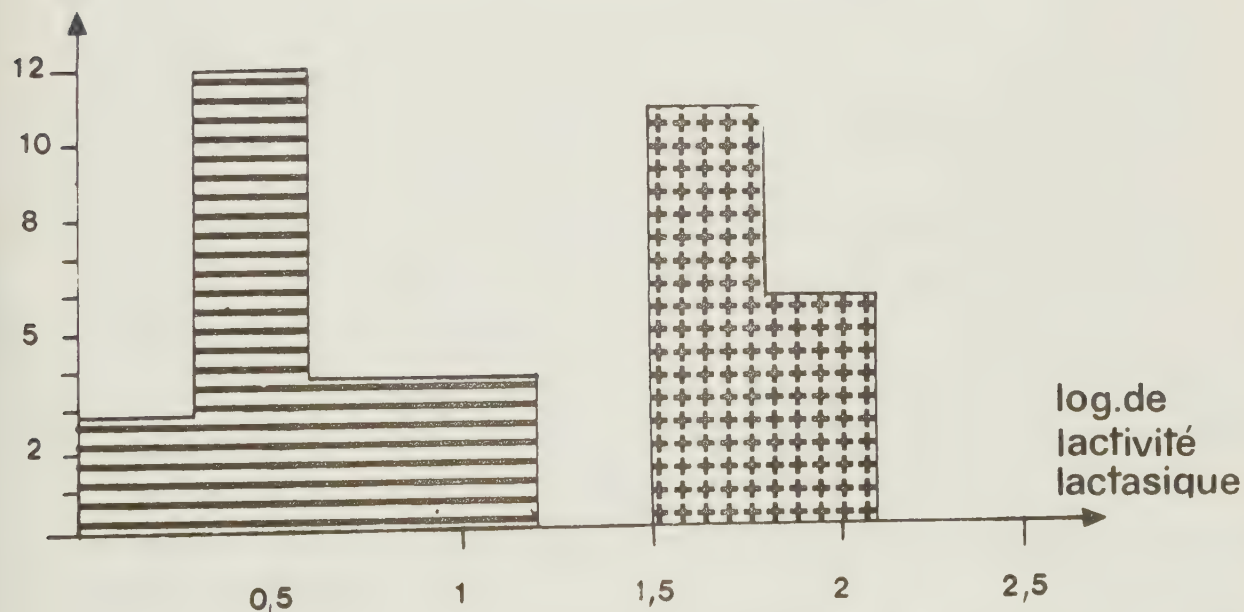


FIG. 25 Distribution Log. du Pic Galactosémique chez 40 Sujets Gastrectomisés



Distribution log. de l'activité lactasique
chez 20 sujets TEMOINS



Distribution log. de l'activité lactasique
chez 40 sujets GASTRECTOMISÉS

FIG. 26

REPARTITION LOGARITHMIQUE DE L'ACTIVITE LACTASIQUE
CHEZ 60 SUJETS ADULTES

nos conclusions paraissent superposables à celles de nombreux auteurs tels que DAHLQUIST (55, 56), GUDMAND-HOYER (94), GILAT (87), JUSSILA (131, 132, 133), MARSHALL (152), ISOKOSKI (121), il semble que la discussion sur le problème de l'intolérance au lactose chez l'adulte et l'adulte gastrectomisé, fasse apparaître certaines divergences.

Personnellement, notre étude nous a montré, en ne tenant compte que des sujets dont les résultats ont été concordants, que 45 % des sujets gastrectomisés (18 sur 40) présentent une insuffisance de l'activité lactasique. Notre groupe témoin ne comprend dans les mêmes conditions que 25 % de sujets intolérants au lactose (5 sur 20). La différence entre les deux groupes paraît donc significative, mais si notre groupe témoin peut être assimilé à la population européenne du Nord-Ouest (SIMOONS (188, 189, 190)) il semble que notre pourcentage de sujets gastrectomisés insuffisants en lactase soit le plus élevé. Nous pensons avec d'autres auteurs, que la gastrectomie ne peut être rendue directement responsable d'une diminution de l'activité lactasique. L'anastomose gastro-jéjunale crée seulement les conditions mécaniques favorables permettant d'aggraver voire de révéler une insuffisance en lactase préexistante. La maladie ulcéreuse pourrait être la raison susceptible d'expliquer la différence nette qui oppose nos deux groupes.

Le problème posé par l'insuffisance en lactase ne peut être résolu en termes simples tant les discussions, à la lecture des nombreux travaux actuels à ce sujet, sont nombreuses et parfois divergentes. Il semble cependant que nous puissions retenir deux éléments intéressants :

- que ce soit sur le plan expérimental, que ce soit chez l'homme, de nombreux travaux ont permis de confirmer que l'activité lactasique n'était pas adaptable ; sa valeur maximale au cours de la période périnatale (prénatale et néonatale) décroît normalement chez l'adulte.

- parallèlement, d'autres auteurs effectuant des études sur des populations plus importantes s'orientent, à partir de leurs résultats statistiques, vers l'origine génétique probable de l'insuffisance en lactase. Ce sont les travaux de J.F. SIMOONS qui ont analysé avec le plus de détails les différents problèmes philogéniques posés à travers le monde. Pour cet auteur, à l'origine des temps les mammifères étaient tous insuffisants en lactase à l'âge adulte ; progressivement et par un phénomène de sélection naturelle, les sujets normolactasiques, jouissant de meilleures conditions, survivaient de façon préférentielle dans la lutte pour la vie. Une race nouvelle constituée de sujets normolactasiques naissait, "adaptée" au cours des millénaires. Au fur et à mesure, l'homme adulte devenait capable d'utiliser dans son alimentation le lait et les produits laitiers que les animaux d'élevage avaient mis de tout temps à sa disposition. Cependant, à l'heure actuelle, il existe encore des groupes ethniques isolés, incapables dans leur majorité d'absorber convenablement à l'âge adulte le lait et ses dérivés.

Comme l'indiquait J.F. SIMOONS, il serait intéressant, à la recherche d'un argument idéal pour confirmer cette hypothèse, d'individualiser un groupe ne consommant pas de lait en raison de coutumes ancestrales, d'habitudes socio-économiques, ou de goût, et dont l'activité lactasique soit suffisante. Notre groupe témoin, dont le goût et l'attrait pour les produits laitiers est peu important mais dont l'activité lactasique est normale dans une proportion suffisante (25 %) pourrait correspondre aux préoccupations de F.J. SIMOONS.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

L'importance de l'intolérance au lait chez le sujet gastrectomisé a été très tôt reconnue. La plupart des travaux consacrés aux suites ou séquelles de cette intervention digestive mutilante, la signalent, bien que très rarement on trouve dans la littérature des travaux statistiquement valables pour en apprécier l'importance. De plus cette intolérance au lait peut être attribuée à de nombreux facteurs qui ont été rarement étudiés d'un point de vue analytique : signalons à titre d'exemple l'intolérance aux graisses du lait récemment signalée par le Professeur DEMOLE de Genève.

Cependant, la plupart des travaux récents ont mis l'accent sur l'intolérance au lactose et nous avons voulu dans notre travail initial, étudier la fréquence de l'intolérance au lactose chez un groupe homogène de gastrectomisés en le comparant à un groupe témoin. Plus précisément encore nous nous sommes attachés à évaluer la fréquence de l'insuffisance en lactase car il est vrai que l'on peut avoir une intolérance au lactose sans insuffisance en lactase.

Nous nous sommes adressés pour ce faire aux cinq techniques suivantes :

- 1 - Enquête alimentaire conduite par la diététicienne du service.
- 2 - Biopsie jéjunale avec dosage biochimique des activités disaccharidasiques du prélèvement.
- 3 - L'étude radiologique de l'intestin grêle après ingestion de 120 ml de micropaque mélangé à 25 grammes de lactose.
- 4 - La mesure des variations de la glycémie et de la galactosémie après ingestion de 50 grammes de lactose et injection d'éthanol.

Nos résultats s'établissent ainsi :

. Chez les sujets gastrectomisés :

- 18 fois les explorations apparaissent perturbées de manière concordante ;
- 13 fois on ne note aucune de ces anomalies, la tolérance pour le lactose étant parfaite tant sur le plan clinique que biologique ;
- pour 9 sujets seulement les résultats sont discordants : on retrouve pour 5 d'entre eux une élévation normale de la glycémie après surcharge en lactose alors qu'ils sont insuffisants en lactase. Pour les 4 autres le test radiologique baryté avec lactose est perturbé alors que ces sujets sont normolactasiques.

. Chez les 20 sujets du groupe témoin :

- 5 fois les résultats perturbés confirment l'insuffisance de l'activité lactasique ;
- 13 fois les explorations apparaissent normales ;
- Chez 2 sujets les résultats sont discordants : pour l'un d'entre eux la glycémie est normale après surcharge alors que l'activité lactasique est insuffisante; pour l'autre le test baryté avec lactose est perturbé alors que l'activité lactasique est normale.

On eut donc conclure que nous avons trouvé beaucoup plus d'insuffisance en lactase (45 %) chez le gastrectomisé que chez notre groupe témoin (25 %). Ce résultat nous a beaucoup étonnés car nous ne pensions pas à la lumière de la lecture des travaux de la littérature, retrouver une telle différence.

Dans notre discussion nous envisageons différentes hypothèses pour l'expliquer :

a) Certains auteurs (Pr PARIS de Lille) pensent que l'insuffisance en lactase serait particulièrement fréquente chez les sujets porteurs d'ulcère (ou vice versa) mais leurs travaux sont basés sur des techniques aujourd'hui critiquées et nous pensons que le groupe de malades qu'ils ont étudié n'est pas homogène sur le plan ethnique.

Or, de plus en plus l'intolérance en lactase primitive de l'adulte apparait d'origine génétique à la suite notamment de travaux de SIMOONS selon lequel l'homme aurait été, à l'origine, insuffisant en lactase après le sevrage mais peu à peu seraient apparus des groupes ethniques adaptés à la consommation du lait par un phénomène de sélection naturelle.

b) C'est donc dans cet esprit et en procédant à la critique de nos propres groupes que nous pensons pouvoir trouver une explication :

D'une part le chiffre de 20 témoins qui est certainement valable pour établir des moyennes de normalité dans tout groupe homogène, risque d'être ridiculement faible pour des notions hétérogènes. On comprend que tout travail valable en ce domaine doit être un travail de masse et nous nous proposons donc de revenir sur ce thème en étudiant la tolérance au lactose grâce aux courbes de galactosémie sur un nombre beaucoup plus étendu de sujets.

D'autre part, un souci excessif d'homogénéité du groupe témoin a certainement faussé le choix de ceux-ci en faveur des sujets tolérant le lactose (en éliminant les sujets présentant une diarrhée ou se déclarant intolérant au lait).

Il nous est impossible encore par conséquent de dire quelle est la proportion d'intolérance au lactose dans la population niçoise.

Enfin ce travail, chemin faisant, nous a conduit à faire une critique méthodologique. Le dosage biochimique étant retenu comme base, nous avons retrouvé après d'autres auteurs des discordances : d'une part, dans 6 cas sur 60 (soit 10 %), lorsqu'on s'adresse à la méthode du dosage glycémiqique après surcharge en lactose ; d'autre part, dans 5 cas sur 60 (soit 8 %) lorsqu'on utilise le test radiologique baryté avec lactose.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 28 août 1974
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
LARENG

Le Président de Thèse,



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALPERS D.H. - Separation and isolation of rat and human intestinal beta-galactosidases.
J. Biol. Chem. 1969, 244, 1238
- 2 - AMNACH SRIRATANABAN M.D., LEWIS A., SYMYNKYWICZ B.A. and WALTER R., THAYER Jr M.D. - Effect of physiology concentration of lactose on Prevention of Postweaning Decline of Intestinal Lactase.
Digestive Disease 1971, 16, 839
- 3 - ARDISON J. L., GIGLIONE G., CATIER J. et SALDUCCI J. - Evolution des pressions osmotiques au cours de l'absorption de solutions mixtes de Na Cl - Glucose dans une anse jéjunale de Thiry-Vella chez le chien chronique.
J. Physiol. (Paris) 1967, 59, 328
- 4 - ARDISON J. L. et CATIER J. - Rôle du jéjunum dans l'osmorégulation des solutés à pression osmotique variable.
Arch. Sci. Physiol. 1968, 22, 485
- 5 - ASP N.G., DAHLQUIST A. and KOLDOVSKY O. - Human small-intestinal beta-galactosidases. Separation and characterization of one lactase and one hetero beta-galactosidase.
Biochem. J. 1969, 114, 351
- 6 - ASP N.G. - Human small-intestinal beta-galactosidases. Separation and characterization of three forms of an acid beta-galactosidase.
Biochem. J. 1971, 121, 299
- 7 - ASP N.G., BERG N.O., DAHLQUIST A., JUSSILA J. and SALMI H. - The Activity of Three Different Small-Intestinal beta-galactosidases in Adults with and without Lactase Deficiency.
Scand. J. Gastroenterol. 1971, 6, 755

- 8 - ASP N.G. and DAHLQUIST A. - Human small-intestinal beta-galactosidases. Specific assay of three different enzymes.
Ann. Biochim. 1971, 121, 299
- 9 - AURICCHIO S., RUBINO A., TOSI R., SEMENZA G., PRADER A. - Disaccharidase activities in human intestinal mucosa.
Enzym. Biol. Clin. (Basel) 1963, 3, 193
- 10 - BAILEY C.B., KITTS W.D. and WOOD A.J. - The developpment of the digestive enzyme system of the pig during its pre-weaning phase of growth. B. Intestinal lactase, sucrase and maltase.
Can. J. Anim. Sci. 1956, 36, 51
- 11 - BALSLEV I., KRAMHOFT J. and BACKER O.G. - Lactose malabsorption before and after truncal and selective vagotomy.
Scand. J. Gastroent. Suppl. 1971, 9, 71
- 12 - BARTOLETUS F. - Methodus in dyspnoeam sen de respirationibus libri IV, quibus quintus pro colophone accessit de curationibus ex dogmaticorum et hermeticorum poenu depromptis.
Bologna, Bononiae 1633, 400
- 13 - BAYLESS T.M., ROSENSWEIG N.S. - A racial difference in incidence of lactase deficiency.
Jama 1966, 197, 968
- 14 - BECKER D.E., ULLREY D.E., TERRILL S.E. and NOTZOLD R.A. Failure of the newborn pig to utilize dietary sucrose.
Science 1954, 120, 345
- 15 - BERNIER J.J., RAMBAUD J.C., SRAER J.D. Influence du lactose sur l'absorption du calcium.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1967, 56, 195
- 16 - BIRGE S.J., KEUTMANN H.T., CUATRECASAS P. and EHEDON G.D. Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake.
N. Engl. J. Med. 1967, 276, 445
- 17 - BOLIN T.D., PIROLA R.C., DAVIS A.E. - Adaptation of intestinal lactase in rat.
Gastroenterology 1969, 57, 406

- 18 - BOLIN T.D. and DAVIS A.E. - Asian Lactose intolerance and its relation to intake of lactose.
Nature 1969, 222, 382
- 19 - BOOTH C.C. - Relations entre structures et fonction intestinale.
R.M.F. 1968, 5, 181
- 20 - BOOTH C.C. - The enterocyte in coeliac disease.
Br. Med. J. 1970, 3, 725
- 21 - BORGSTROM B., DAHLQUIST A., LUNDH G. and SJOVALL J. - Studies of intestinal digestion and absorption in the human.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 1521
- 22 - BOWIE M.D., BRINKMAN G.L. and HANSEN J.D.L. - Acquired disaccharidase intolerance in malnutrition.
J. Pediat. 1965, 66, 1083
- 23 - BRANDBORG L.L., RUBIN C.E., QUINTON W.E. - A multipurpose instrument for suction biopsy of the oesophagus, stomach, small bowel and colon.
Gastroenterology 1959, 37, 1
- 24 - BRODBECK V., EBNER K.E. - The subcellular distribution of the A and B proteins of lactose synthetase in bovine and rat mammary tissue.
J. Biol. Chem. 1966, 241, 5526
- 25 - BROITMAN S., THALENFELD B., ZAMCHECK N. - Alterations in gut lactase activity in young and adult rats fed lactose.
Fed. Proc. 1968, 27, 573
- 26 - CAIN G.D., MOOR P. Jr., PATTERSON M. and al. - The stimulation of lactase by feeding lactose.
Scand. J. Gastroent. 1969, 4, 545
- 27 - CAJORI F.A. - Enzyme activity of dogs' intestinal juice and its relation to intestinal digestion.
Am. J. Physiol. 1933, 104, 659

- 28 - CAPDEVILLE Y. - La culture de tissu intestinal et les alpha-glucosidases. Thèse pour le doctorat en médecine, Paris, 13 avril 1966.
- 29 - CAPDEVILLE Y., FREZAL J., JOS J., REY J. - Culture de tissu intestinal de veau, étude de la différenciation cellulaire et des activités disaccharidasiques.
C.R., Acad., Sci., Ser. D. 1967, 264, 519
- 30 - CHUNG M. and Mc GILL D.B. - Lactase dificiency in Orientals.
Gastroenterology 1968, 54, 225
- 31 - CONDON J.R., NASSIM J.R., MILLARD F.J.C., HILBE A., STANTHORPE E.M. - Calcium and phosphorus Metabolism in relation to lactose tolerance.
Lancet 1970, 16, 1027
- 32 - COOK G.C. and KAJUBI S.K. - Tribal incidence of lactase deficiency in Ouganda.
Lancet 1966, 1, 725
- 33 - COOK G.C. and LEE F.O. - The jejunumafter kwoshiorkor.
Lancet 1966, 2, 1263
- 34 - COOK G.C. - Lactase activity in the new born and infant Baganda.
Br. Med. J. 1967, 1, 527
- 35 - CORI C.F. - The fate of sugar in the animal body : I. The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract.
J. Biol. Chem. 1925, 66, 691
- 36 - COUGARD A., CHAMLIAN A., MONGES H. - Les aspects de la muqueuse de l'intestin grêle observée à la loupe binoculaire.
Ann. Gastroenterol. Hepatol. 1971, 7, 479
- 37 - CRANE R.K. - Intestinal absorption of sugars.
Physiol. Rev. 1960, 40, 789
- 38 - CRANE R.K. - Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars.
Fed. Proc. 1962, 21, 891

- 39 - CRANE R.K., FORSTNER G., EICHHOLZ A. - Studies on the mechanism of the intestinal absorption of sugars. An effect of Na + concentration on the apparent Michaelis constants for intestinal sugar transport in vitro.
Biochim. Biophys. Acta 1965, 109, 467
- 40 - CRANE R.K. - Na + dependent transport of carbohydrates through intestinal epithelium.
Protoplasma 1967, 63, 36
- 41 - CROSBY W.H., KUGLER H.W. - Intraluminal biopsy of the small intestine.
Am. J. Dig. Dis. 1957, 2, 236
- 42 - CUATRECASAS P., LOCKWOOD D.H., CALDWELL J.R. - Lactase deficiency in the adult. A common occurrence.
Lancet 1965, 1, 14
- 43 - DAHLQUIST A., BORGSTROM B. - Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem. J. 1961, 81, 411
- 44 - DAHLQUIST A. - Intestinal Carbohydrases of a new born pig.
Nature 1961, 190, 31
- 45 - DAHLQUIST A. - Determination of maltase and isomaltase activities with a glucose oxydase reagent.
Biochem. J. 1961, 80, 547
- 46 - DAHLQUIST A. - Specificity of the Human intestinal disaccharidases and implications for Hereditary disaccharide Intolerance.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 463
- 47 - DAHLQUIST A. - The intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance.
Gastroenterology 1962, 43, 694
- 48 - DAHLQUIST A., BRUN A. - A method for histochemical demonstrations of disaccharidase activities : application to invertase and trehalase in some animal tissue.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10, 294

- 49 - DAHLQUIST A., THOMPSON D.L. - The digestion and absorption of maltose and trehalose by the intact rat.
Acta Physiol. Scand. 1963, 59, 111

- 50 - DAHLQUIST A., HAMMOND J.B., CRANE R.K., DUNPHY J.V., LITTMAN A. - Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults.
Preliminary report. Gastroenterology 1963, 45, 488

- 51 - DAHLQUIST A. - Method for assay of intestinal disaccharidases.
Ann. Biochim. 1964, 7, 18

- 52 - DAHLQUIST A., GRYBOSKI J.D. - Inability of the human small intestinal lactase to hydrolyse lactulose.
Biophys. J. 1965, 110, 635

- 53 - DAHLQUIST A. - Disaccharide intolerance.
Jama 1966, 195, 225

- 54 - DAHLQUIST A., LINDBERG T. - Development of the intestinal disaccharidase and alkaline phosphatase activities in the human fetus.
Clin. Sci. 1966, 30, 517

- 55 - DAHLQUIST A. - Localization of the small intestinal disaccharidases.
Am. J. Clin. nutr. 1967, 20, 81

- 56 - DAHLQUIST A. - Assay of intestinal disaccharidases.
Ann. Biochim. 1968, 22, 99

- 57 - DAHLQUIST A. and TELENIOUS U. - Column chromatography of human small intestinal maltase, isomaltase and invertase activities.
Biochem. J. 1969, 111, 139

- 58 - DAHLQUIST A. - Treatment of congenital enzyme deficiencies in the small intestine.
Treatment of small bowel diseases. Symp., Nice 1972, 71

- 59 - DAVIS A.E. and BOLIN T. - Lactose intolerance in Asians.
Nature 1967, 216, 1244

- 60 - DAWSON A.M., HOLDSWORTH C.D., WEBB J. - Absorption of short chain fatty acids in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 111, 97
- 61 - DEBRAY Ch., CERF M., CHERBUY J.M. - Appareillage à biopsie muqueuse du grêle permettant des prélèvements multiples.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1966, 55, 1178
- 62 - DEGROOT A.P. and HOOGENDOORN P. - The detrimental effect of lactose. II. Quantitative lactase determinations in various animals.
Neth. Milk. Dairy J. 1957, 11, 290
- 63 - DELMONT J. et ARDISON J.L. - Précis de chirurgie expérimentale abdominale thoracique chez le chien : Chirurgie expérimentale de l'intestin grêle chez le chien.
Chapitre V. Masson (Paris) 1972
- 64 - DELMONT J., LAFON J., FELDMAN G., LOUBIERE M. (étude clinique), KERMAREC J., Mme DUPLAY H. (étude anatomo-pathologique). - Echec thérapeutique dans deux observations de maladie de Whipple.
Présenté à la Société de Gastro-Entérologie du Littoral Méditerranéen. Monte-Carlo 1972.
- 65 - DELMONT J. - Treatment of small bowel diseases, Symp. Nice 1972
- 66 - DEMOLE M., ASSIE A.M. - L'intolerance au lait des gastrectomisés.
Bulletin de Gastroentérologie de la Région Lyonnaise 1973, 1, 13
- 67 - DESAI H.G., CHITRE A.V., PAREKH D.V. and JEEJEEBHOY K.N. - Intestinal disaccharidases in tropical sprue.
Gastroenterology 1967, 53, 375
- 68 - DESAI H.G., CHITRE A.V., JEEJEEBHOY K.N. - Lactose loading : a simple test for detecting intestinal lactase. Evaluation of different methods.
Gastroenterologia, Basel, 1967, 108, 177
- 69 - DOELL R.G. and KRETCHMER N. - Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of beta-galactosidase.
Acta Biochim. Biophys. 1962, 62, 353

- 70 - DUNPHY J.V., LITTMAN A., HAMMOND J.B., FORSTNER G., DAHLQUIST A. and CRANE R.K. - Intestinal lactase deficit in adults.
Gastroenterology 1965, 49, 12
- 71 - DURAND P. - Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi.
Minerva Paediat. 1958, 10, 706
- 72 - DURAND P. - Lactosurie et saccharosurie. Bibl. Paediat IV. Carbohydrate metabolism in children.
Edited by E. ROSSI, E. GAUTIER, J.W. WEBER,
Basel, S. KARGER 1959, 496
- 73 - EGGSTEIN M. and KREUTZ F.H. - Verleichende under chunger zur quantitates Eiweiss bestimmung im liquor und Eiweissarmen Lösungen.
Klin. Wochenschr. 1955, 33, 879
- 74 - EVENSON O.K. - Alimentary hypoglycaemia after stomach operations and influence of gastric emptying on glucose tolerance. Curve.
Acta Med. Scand. 1942, 126, 72
- 75 - FERGUSON A., GERSKOWITCH V.P. and RUSSEL R.I. - Pre and post-weaning disaccharidase patterns in isografts of fetal mouse intestine.
Gastroenterology 1973, 64, 292
- 76 - FERGUSON A. and MAXWELL J.O. - Genetic aetiology of lactose intolerance.
Lancet 1967, 2, 188
- 77 - FINE A., Mc. DONALD G.S. - A family with intolerance to lactose and cold milk.
Br. J. Med. Sci. 1968, 1, 321
- 78 - FISCHER J. - Effects of feeding a diet containing lactose upon beta-galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract.
Am. J. Physiol. 1957, 188, 49

- 79 - FISCHER W., ZAPF J. - Zur erworbenen lactoseintoleranz.
Klin. Wochenschr. 1965, 43, 1243
- 80 - FITZGERALD D.K., BRODBECK V., KIVOSAWA I. et al. -
Alpha-lactalbumin and the lactose synthetase reaction.
J. Biol. Chem. 1970, 245, 2103
- 81 - FLATZ G., SAENGUDOM C. and SANGUANBHOKHAI T. -
Lactose intolerance in Thailand.
Nature 1969, 221, 758
- 82 - FLICK A.L., QUINTON W.E. and RUBIN C.E. - A peroral
hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of the
gastro intestinal tract.
Gastroenterology 1961, 40, 120
- 83 - FREXINOS J. - Exploration des syndromes de malabsorption.
Rev. Med. Toulouse 1969, 32, 410
- 84 - GAVISER D. - Clinical investigation and evaluation of 416 cases
consecutively operated upon for peptic ulcer.
Surgery 1942, 24, 873
- 85 - GILAT T., KUHN R., GELMAN E. and al. - Lactase deficiency
in Jewish communities in Israel.
Am. J. Dig. Dis. 1970, 15, 895
- 86 - GILAT T., GELMAN-MALACHI E., SHOCHET S.B. - Lactose
tolerance in a Arab population.
Am. J. Dig. Dis. 1971, 16, 203
- 87 - GILAT T., RUSSO S., GELMAN-MALACHI E. and ALDOR T.A.M.
Lactase in man : A nonadaptable enzyme.
Gastroenterology 1972, 62, 1125
- 88 - GIRARDET P., RICHTERICH R., ANTENER I. - Adaptation de la
lactase intestinale à l'administration du lactose chez le rat adulte.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. 1964, 22, 7

- 89 - GOUIN B., DUCHIER J., CERF M., DEBRAY Ch. - Activité lactasique de la muqueuse intestinale : étude portant sur 62 dosages, corrélations avec les données cliniques et histologiques.
Biol. Gastroenterol. 1970, 1, 66
- 90 - GOUIN B., DUCHIER J., CHARIOT J., CERF M., DEBRAY Ch. - Le problème de l'intolérance au lactose chez l'adulte.
Ann. Inter. Med. 1972, 123, 145
- 91 - GRAY G.M. and SANTIAGO N.A. - Intestinal beta-galactosidase. I. Separation and characterization of three enzymes in normal human intestine.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 716
- 92 - GRAY G.M., SANTIAGO N.A., COLVER E.H. and GENEL M. - Intestinal beta-galactosidases. II. Biochemical alteration in human lactase deficiency.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 729
- 93 - GRYBOSKI J.D., THAYER W.R., GRYBOSKI W.A., GABRIELSON I.W. and SPIRO H.M. - A defect in disaccharide metabolism after gastro-jejunostomy.
N. Engl. J. Med. 1963, 268, 78
- 94 - GUDMAND-HOYER E. and JARNUM S. - The diagnosis of lactose malabsorption.
Scand. J. Gastroenterol. 1968, 3, 129
- 95 - GUDMAND-HOYER E., JARNUM S. - Lactose malabsorption in Groenland Eskimos.
Acta Med. Scand. 1969, 186, 235
- 96 - GUDMAND-HOYER E. and JARNUM S. - Milk intolerance following gastric surgery.
Scand. J. Gastroenterol. 1969, 4, 127
- 97 - GUDMAND-HOYER E., DAHLQUIST A., JARNUM S. - Specific small-intestinal lactase deficiency in adults.
Scand. J. Gastroenterol. 1969, 4, 377

- 98 - GUDMAND-HOYER E., JARNUM S., WORKING H. - Intestinal disaccharidase activity after Billroth II resection for peptic ulcer. GUT 1969, 10, 451
- 99 - GUDMAND-HOYER E. - Lactose malabsorption in patients operated upon for peptic ulcer. Scand. J. Gastroenterol. 1969, 4, 705
- 100 - GUDMAND-HOYER E., DAHLQUIST A., JARNUM S. - The clinical significance of lactose malabsorption. Am. J. Gastroenterol. 1970, 53, 460
- 101 - GUDMAND-HOYER E., JARNUM S. - Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in ulcerative colitis and Crohn's disease. GUT 1970, 11, 338
- 102 - GUDMAND-HOYER E. - Lactose malabsorption after gastric surgery. Digestion 1969, 2, 289
- 103 - HAEMMERLI U.P., KISTLER H., AMMANN R., MARTHALER T., SEMENZA G., AURICCHIO S. and PRADER A. - Acquired milk tolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. Am. J. Med. 1965, 38, 7
- 104 - HAEMMERLI U.P. and KISTLER H. - Disaccharidase malabsorption. D.M. 1966, 1, 51
- 105 - HAWORTH W.N., LONG C.W. - The constitution of the disaccharides. Lactose J. Chem. Soc. 1927, 1, 544
- 106 - HELLEMANS N. - The so-called dumping syndrome after partial gastric resection for peptic ulcer. Acta. Med. Scand. 1954, 148, 367
- 107 - HERBST J.J., SUNSHINE P., KRETCHMER N. - Intestinal malabsorption in infancy and childhood. Adv. Pediat. 1969, 16, 11

- 108 - HERBST J.J., HURWITZ R., SUNSHINE P. and al. - Effect of colchicine on intestinal disaccharidases : Correlation with biochemical aspects of cellular renewal.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 530
- 109 - HJELM M., DE VERDIER C.H. - A methodological study of the enzymatic determination of the glucose in blood.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963, 15, 415
- 110 - HJELM M. - A methodological study of the enzymatic determination of galactose in human whole blood, plasma and erythrocytes with galactose oxydase.
Clin. Chim. Acta. 1967, 15, 87
- 111 - HOLMES R., HOURIHANE D.O., BOOTH C.C. - Dissecting microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients with idiopathic steatorrhea.
Lancet 1964, 1, 81
- 112 - HOLZEL A., SCHWARZ V., SUTCLIFFE K.W. - Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy.
Lancet 1959, 1, 1126
- 113 - HOLZEL A. - Sugar malabsorption and sugar intolerance in childhood.
Proc. Soc. Med. 1968, 61, 1095
- 114 - HOLDSWORTH C.D., DAWSON A.M., WEBB J. - Absorption of short chain fatty acids in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 117, 97
- 115 - HOOFT C., VAN-HAUWAERT J., DE LACY P. and ANDRIAENSSENS K. - Malabsorption after total gastrectomy in childhood.
Lancet 1963, 11, 791
- 116 - HOWLAND J. - Prolonged intolerance to carbohydrates.
Trans. Am. Pediat. Soc. 1921, 33, 11
- 117 - HUANG S.S. and BAYLESS T.M. - Lactose intolerance in healthy children.
N. Engl. J. Med. 1967, 276, 1283

- 118 - HUANG S.S. and BAYLESS T.M. - Milk and lactose intolerance in healthy orientals.
Science 1968, 160, 83
- 119 - HULTBERG B., OCKERMAN P.A. and DAHLQUIST A. - Gargoylism. Hydrolysis of beta-galactosides and tissue accumulation of galactose and monnose containing compounds.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 216
- 120 - HULTBERG B. and OCKERMAN P.A. - Beta glucosidase activities in human tissues. Findings in Gaucher's disease.
Clin. Chim. Acta. 1970, 28, 169
- 121 - ISOKOSKI M., JUSSILA J. and SARNA S. - A simple screening method for lactose malabsorption.
Gastroenterology 1972, 62, 28
- 122 - JACOBI A. - Milk sugar in infant feeding.
Trans. Am. Pediat. Soc. 1901, 13, 150
- 123 - JEEJEEBHOY K.N., DESAI H.G. and VERGHESE R.V. - Milk intolerance in tropical malabsorption syndrome. Role of lactose malabsorption.
Lancet 1964, 2, 666
- 124 - JERSKY J. and KINSLEY R.H. - Lactase deficiency in the South African Bantou.
S. Afr. Med. J. 1967, 41, 1194
- 125 - JOHNSON C.F. - Disaccharidase : localization in hamster intestine brush border.
Science 1967, 155, 1670
- 126 - JONES R.H.T. - Disaccharide intolerance and mucoviscidosis.
Lancet 1964, 2, 120
- 127 - JOS J., FREZAL J., LAMY M., WEGMANN R. - Localisation histochimique des disaccharidases intestinales par un nouveau procédé.
Ann. Histochem. 1967, 12, 53
- 128 - JOS J., REY J. and FREZAL J. - Etude immuno-histochimique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. I. Les syndromes de malabsorption.
Arch. Franç. Pédiat. 1972, 29, 681

- 129 - JUSSILA J., LAUNIALA K., GORBATOW O. - Lactase deficiency and a lactose free diet in patients with "unspecific abdominal complaints".
Acta. Med. Scand. 1969, 186, 217
- 130 - JUSSILA J. - Diagnosis of lactose malabsorption by the lactose tolerance test with peroral ethanol administration.
Scand. J. Gastroenterol. 1969, 4, 361
- 131 - JUSSILA J. - The lactose tolerance test with intra venous administration of ethanol.
Ann. Clin. Res. 1969, 1, 50
- 132 - JUSSILA J., ISOKOSKI M., LAUNIALA K. - Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population.
Scand. J. Gastroenterol. 1970, 5, 49
- 133 - JUSSILA J., SIVULA A. and SALMI H. J. - Effect of ulcer surgery on disaccharidase. Activities of the small bowel and on lactose absorption.
Scand. J. Gastroenterol. 1972, 7, 315
- 134 - KERN F. Jr., STRUTHERS J.E.J., ATWOOD W.L. - Intestinal deficiency and lactose intolerance in adults.
Jama 1963, 195, 927
- 135 - KERN F. Jr., HELLER M. - Blood galactose after lactose and ethanol : an accurate index of lactase deficiency.
Gastroenterology 1968, 54, 1250
- 136 - KEUSCH G.T., TRONCALE F.J., MILLER L.H. et al. - Acquired lactose malabsorption in Thai Children.
Pediatrics 1965, 43, 540
- 137 - KEUSCH G.T., TRONCALE F.J., THAVARAMARA B. et al. - Lactase deficiency in Thailand : effect of prolonged lactose feeding.
Am. J. Clin. Nutr. 1969, 22, 638
- 138 - KNUDSEN K.B., WELSH J.P. - Effect of a non lactose diet on human intestinal disaccharidase activity.
Am. J. Dig. Dis. 1968, 13, 593

- 139 - KOCIAN J., SKALA I., BAKOS D. - Calcium absorption from milk and lactose. Free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance.
Digestion 1973, 9, 317
- 140 - KOJECKY Z. and MATLOCHA Z. - Quantitative differences of intestinal disaccharidases following the resection of stomach.
Gastroenterologia, Basel, 1965, 104, 343
- 141 - KOLODOVSY O., CHYTIL F. - Postnatal development of beta-galactosidase activity in the small intestine of the rat.
Biochem. J., 1965, 94, 266
- 142 - KRETCHMER N. - Intestinal health : impressions of a medical research team in Nigeria.
Am. J. Dis. Child. 1970, 121, 92
- 143 - KUHN N. J. - Lactogenesis in the rat.
Biochem. J. 1968, 106, 743
- 144 - LAUNIALA K. - The mechanism of diarrhea in congenital disaccharide malabsorption.
Acta. Paediat. Scand. 1968, 57, 425
- 145 - LAWS J.W. and NEALE G. - Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency.
Lancet 1966, 2, 139
- 146 - LAWS J.W., SPENCER J., NEALE G. - Radiology in the diagnosis of disaccharidase deficiency.
Br. J. Radiol. 1967, 40, 594
- 147 - LINDENBAUM J., JAMIUL A. and KENT T.H. - Subclinical small intestinal disease in East Pakistan.
Br. Med. J. 1966, 2, 1616
- 148 - LITTMAN A., CADY A.B. and RHODES J. - Lactase and other disaccharidase deficiencies in a hospital population.
Israel J. Med. Sci. 1968, 4, 110

- 149 - LODJA Z. - Some remarks concerning the histochemical detection of disaccharidases and glucosidases.
Histochem. J. 1965, 5, 339
- 150 - LORENZ-MEYER H. and al. - A second enzyme defect in acquired lactase deficiency : lack of small intestinal phlorizin hydrolase.
Eur. J. Clin. Invest. 1972, 2, 226
- 151 - LOWRY O.H., ROSEBROUGH N. J., FARR A.D. and RANDALL R. J.
Protein measurement with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 1951, 193, 265
- 152 - MARSHALL S., BEDINE M.D., BAYLESS T.M. - Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels.
Gastroenterology 1973, 65, 735
- 153 - Mc GILL D.B., NEWCOMER A.D. - Comparaison of venous capillary blood samples in lactose tolerance testing.
Gastroenterology 1967, 53, 371
- 154 - Mc MICHAEL H.B., WEBB J., DAWSON A.M. - Lactase deficiency in adult. A cause of "functional diarrhea".
Lancet 1965, 12, 717
- 155 - Mc MICHAEL H.B., WEBB J. and DAWSON A.M. - Jejunal disaccharidases and some observations on the cause of lactase deficiency.
Br. Med. J. 1966, 2, 1037
- 156 - Mc MICHAEL H.B., WEBB J. and DAWSON A.M. - The absorption of maltose and lactose in man.
Clin. Sci. 1967, 33, 135
- 157 - MEURLING S. - Postcibal symptoms after partial gastrectomy for peptic ulcer.
Acta Soc. Med. Upsalien. 1953, 15, 45

- 158 - MILLER D., CRANE R.K. - The digestive function of the epithelium of the small intestine. II. Localization of disaccharidase hydrolysis in the isolated brush border portion of the intestinal epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1961, 52, 293
- 159 - MONGES H., REVIL H., DELMONT J., CHAMLIAN A., LAFON J., THOMAS J., BENTOEL-ADECHY L. - Maladie de Whipple chez un sujet atteint de strongyloïdose. Etude ultra structurale et histo-enzymologique de la muqueuse jéjunale. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 1970, 59, 525
- 160 - NEALE G., CLARK M. and LEVIN B. - Intestinal sucrase deficiency presenting a sucrose intolerance in adult life. *Br. Med. J.* 1965, 5472, 1223
- 161 - NEALE G. - The diagnostic incidence and significance of disaccharidase deficiency in adults. *Proc. R. Soc. Med.* 1968, 61, 1099
- 162 - NEWCOMER A.D., Mc GILL D.B. - Distribution of disaccharidase activity in the small intestine bowel of normal and lactase deficient subjects. *Gastroenterology* 1966, 51, 481
- 163 - NEWCOMER A.D. and Mc GILL D.B. - Disaccharidase activity in the small intestine : prevalence of lactase deficiency in 100 healthy subjects. *Gastroenterology* 1967, 53, 881
- 164 - NICHOLAS L., CHRISTOPHER M.D. and BAYLESS T.M. - Role of the small bowel and colon in lactose induced diarrhea. *Gastroenterology* 1971, 60, 845
- 165 - NORDSTROM G., DAHLQUIST A., JOSEFSON L. - Quantitative determination of enzymes in different parts of the villi and crypts, comparison of rat small intestine alkaline phosphatase, disaccharidase and dipeptidase. *J. Histochem. Cytochem.* 1967, 15, 713

- 166 - OLATUNBOSUN D.A. and KWAKU ADADEVOH H. - Lactase deficiency in Nigerians.
Am. J. Dig. Dis. 1971, 16, 909
- 167 - OLSEN W.A., INGELFINGER F. - The role of sodium in intestinal glucose, absorption in man.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 1133
- 168 - PALMITER R.D. - What regulates lactose content in milk ?
Nature 1969, 221, 912
- 169 - PARIS J., GERARD A., PARIS J.C., DENOEU J.P. -
L'insuffisance en lactase chez les sujets gastrectomisés. Etude critique à propos de 50 observations.
Lille Médical 1971, 16, 387
- 170 - PARIS J., GERARD A., PARIS J.C., DELMOTTE J.S. et BONVARLET P.
L'insuffisance en lactase des sujets ulcéreux gastro-duodénaux en poussée évolutive.
Lille Médical 1972, 17, 69
- 171 - PENA A.S., TRUELOVE S.G., WHITEHEAD R. - Morphology and disaccharidase levels of jejunal biopsy specimens from healthy British subjects.
Digestion 1973, 8, 317
- 172 - PIRK F. and SKALA I. - Functional response of the digestive tract to the ingestion of milk in subjects suffering from lactose intolerance.
Digestion 1972, 5, 89
- 173 - PLIMMER R.H.A. - On the presence of lactase in the intestines of animals and on the adaptation of the intestine to lactose.
J. Physiol. London 1906, 35, 20
- 174 - PLOTKIN G.R. and ISSELBACHER K.J. - Secondary disaccharidase deficiency in adult coeliac disease (non tropical sprue) and other malabsorption states.
N. Engl. J. Med. 1964, 271, 1033

- 175 - RAMBAUD J.C., MODIGLIANI R., BERNIER J.J. - The method of intraluminal perfusion of the human small intestine. III. Absorption studies in disease.
Digestion 1973, 9, 343
- 176 - REDDY B., PLEASANTS J. and WOSTMANN B.S. - Effect of dietary carbohydrates on intestinal disaccharidases in germ-free and conventional rats.
J. Nutr. 1968, 6, 127
- 177 - RIBET A., FREXINOS J., BAHSOUN H. - La biopsie perorale de l'intestin grêle chez l'adulte. Ière partie : lésions spécifiques et diagnostic des atrophies.
Rev. Med. Toulouse 1970, 5, 847
- 178 - RIBET A., FREXINOS J., BAHSOUN H. - La biopsie perorale de l'intestin grêle chez l'adulte. IIème partie : le problème des déficits en disaccharidases et l'étude de l'absorption des graisses et du fer.
Rev. Med. Toulouse 1970, 6, 27
- 179 - RIKLIS E., QUASTEL J.H. - Effect of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea-pig intestine.
Can. J. Biochem. 1958, 36, 347
- 180 - ROSENSWEIG N.S. and BAYLESS T.M. - Racial difference with incidence of lactase deficiency.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1064
- 181 - ROSENQUIST C.J., HEATON J.N., GRAY G.M., ZBORALSKE F.F. - Intestinal lactase deficiency.
Radiology 1972, 102, 275
- 182 - ROYER M., CROXALTO O., BIEMPICA L., BALCAZAR-MORRISON A. - Biopsia duodenal por aspiracion bajo control radioscopica.
Prensa Med. Argent. 1955, 42, 2515
- 183 - SAHI T., ISOKOSKI M., JUSSILA J., LAUNIALA K., PYORALA K. - Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption.
Lancet 1973, 13, 823

- 184 - SAVILAHTI E. - Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance.
GUT 1973, 14, 491
- 185 - SEMENZA G., AURICCHIO S., RUBINO A. - Multiplicity of human intestinal disaccharidases. Chromatographic separation of maltases and of two lactases.
Acta. Biochim. Biophys. 1965, 96, 487
- 186 - SETKA J., BERNDT H. and HILLER I. - Milchintoleranz, Lactoseresorption und Lactaseaktivität in Bünndarm nach Magenoperationen.
Med. Welt. Stg. 1966, 17, 2410
- 187 - SHINER M. - Jejunal biopsy tube.
Lancet 1956, 1, 85
- 188 - SIMOONS F. J. - Primary adult lactose intolerance and the milking habit : a problem in biological and cultural interrelations. I. Review of the medical research.
Am. J. Dig. Dis. 1969, 14, 819
- 189 - SIMOONS F. J. - Primary adult lactose intolerance in the milking habit : a problem in biological and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis.
Am. J. Dig. Dis. 1970, 15, 695
- 190 - SIMOONS F. J. - New light on ethnic differences in adult lactose intolerance.
Digestive Diseases 1973, 18, 595
- 191 - SKALA I., PIRK F., LAMACOVA V. - Intolerance au lait par insuffisance en lactase.
Ann. Hyg. L. Fr. - Med. et Nut. 1972, 8, 45
- 192 - SOLK P., SVAB L. and MOKRY Z. - Some relationship between partial gastrectomy and milk intolerance (Czech).
Gastroenterology 1969, 23, 163

- 193 - SPENCER J. and WELBOURN R.B. - Milk intolerance following gastric operation with special reference to lactase deficiency.
Br. J. Surg. 1968, 55, 261
- 194 - STRUTHERS J., SINGLETON J., KERN F. - Intestinal lactase deficiency in ulcerative colitis and regional enteritis.
Ann. Intern. Med. 1965, 63, 221
- 195 - SUNSHINE P., KRETCHMER N. - Studies of small intestine during development. III. Infantile diarrhea with intolerance to disaccharidases.
Pediatrics 1964, 34, 38
- 196 - SUNSHINE P., KRETCHMER N. - Intestinal disaccharidases : absence in two species of sea lions.
Science 1964, 144, 850
- 197 - SUNSHINE P., KRETCHMER N. - Intestinal disaccharidase deficiency in the sea lions.
Gastroenterology 1967, 53, 123
- 198 - TACHIBANA T. - Physiological investigation of fetus. IX. Supplementary research of ferments in digestive organs : lactase in intestinal canal.
Jap. J. Obstet. Gynec. 1929, 12, 100
- 199 - THIRY L. - Über eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren. Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akad. d. Wissenschaften Wien. Math. Natur. class 50 (part I) 1864, 77
- 200 - THOMPSON J.R. - Lactose-baryum small bowel study screening method.
Am. J. Roentgenol. 1972, 116, 276
- 201 - TRONCALE F.J., KEUSH G.T., MILLER L.H. and al. - Normal absorption in Thai subjects with non specific jejunal abnormalities.
Br. Med. J. 1967, 4, 578

- 202 - TURKINGTON R.W., HILL R.L. - Lactose synthetase : Progesterone inhibition of the induction of alpha-lactalbumin.
Science 1969, 163, 1458
- 203 - TYTGAT G., RUTGEERTS L., VANTRAPPEN G., VANDEN-BROUCKE J. - Les disaccharidases dans la pathologie intestinale de l'adulte.
Rev. Fr. Gastroenterol. 1971, 67, 61
- 204 - VELLA L. - Nuovo metodo per avere succo enterico puro e stabilirne la proprieta fisiologiche.
Bull. Soc. Med. (Bologna) 1881, 7, 441
- 205 - VISAKORPI J.K. and IMMOMEN P. - Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy.
Acta Paediat. Scand. 1967, 56, 49
- 206 - WALKER D.M. - The development of the digestive system of the young animal. II. Carbohydrase enzyme development in the young pig.
J. Agr. Sci. 1959, 52, 357
- 207 - WALKER SMITH J. - Variation of small intestinal morphology with age.
Arch. Dis. Child. 1972, 47, 80
- 208 - WEIJERS H.A., VAN-DE-KAMER J.H., DICKE W.K. and IJSSELING J. - Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes.
Acta Paediat. (Upps) 1961, 50, 55
- 209 - WELSH J.D., ROHRER G.V. and WALKER A. - Human intestine disaccharidase activity. II. Diseases of the small intestine and deficiency states.
Arch. Intern. Med. 1966, 117, 495
- 210 - WELSH J.D., SHAW R. and WALKER A. - Isolated lactase deficiency producing postgastrectomy milk intolerance.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 1252

- 211 - WELSH J.D., ROHRER V., KNUDSEN K.B. and PAUSTIAN F.F. - Isolated lactase deficiency : correlation of laboratory studies and clinical data.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1967, 120, 261
- 212 - WELSH J.D. - Isolated lactase deficiency in humans : report on 100 patients.
Medicine 1970, 49, 257
- 213 - WESER E., RUBIN N., ROSS L., SLEISENGER M.H. - Lactase deficiency in patients with the "irritable-colon syndrome".
N. Engl. J. Med. 1965, 273, 1070
- 214 - WILSON T.H., LIN E.C. - Active transport by intestines of fetal and new born rabbits.
Am. J. Physiol. 1960, 199, 1030
- 215 - WILSON T.H. - Intestinal absorption. Philadelphia and London.
W.B.S.C 1962 : 82

OUVRAGES CITES

- 216 - HANDBOOK OF PHYSIOLOGY
Section 6 - Vol. III - Intestinal absorption
Editors Charles F. CODE, Werner HEIDEL 1968
- 217 - MALABSORPTION
Medical Monographs 4
Editors Ronald H. GIRDWOOD and Adam N. SMITH 1969
- 218 - MODERN TRENDS in Gastroenterology - 4
Editors W.I. CARD and B. CREAMER 1970
- 219 - TREATMENT OF SMALL BOWEL DISEASES
Editor J. DELMONT Nice 1972
- 220 - VALEUR ALIMENTAIRE DU LAIT
Editor J. ADRIAN 1973

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - HISTORIQUE	1
 <u>1ère PARTIE : L'ABSORPTION DES DISACCHARIDES CHEZ</u>	
LE SUJET NORMAL	13
Introduction	14
Chap. I : Méthodes d'étude	16
A - Méthodes d'étude expérimentale	16
B - Méthodes d'étude chez l'homme	17
Chap. II : Les disaccharidases	19
A - Introduction	19
B - Nature et localisation des disaccharidases	20
C - Distribution des disaccharidases	21
D - Spécificité des disaccharidases	21
Chap. III : Absorption des monosaccharides individualisés par l'hydrolyse	32
A - Introduction	32
B - Absorption active	33
Conclusion	40
 <u>2ème PARTIE : L'INTOLERANCE AU LACTOSE CHEZ L'ADULTE,</u>	
SES MOYENS D'EXPLORATION ET SES CAUSES	41
.....	41
Chap. I : Les critères du diagnostic	42
A - Le tableau clinique	42
B - Critère radiologique	44
C - Critères biochimiques	45
D - Critères histologique et enzymologique	46
E - Critère diététique	51

Chap. II : Etiologies de l'insuffisance en lactase	52
A - Insuffisance en lactase secondaire	53
B - Insuffisance en lactase primitive	56
Conclusion	62
 <u>3ème PARTIE</u> : INTOLERANCE AU LACTOSE DE L'ADULTE : ETUDE COMPARATIVE CHEZ 40 SUJETS GASTRECTOMISES ET 20 SUJETS TEMOINS	
.....	63
Chap. I : Matériel	67
Chap. II : Méthodes	71
A - Prélèvement biopsique jéjunal	71
B - Epreuve biochimique de tolérance au lactose	81
C - Examen radiographique du repas baryté au lactose	82
Chap. III : Résultats	89
A - Etude analytique	92
B - Etude comparative des résultats	105
Chap. IV : Discussion	117
 <u>CONCLUSION</u>	 125
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 129

TABLE DES TABLEAUX, FIGURES
ET PLANCHES PHOTOGRAPHIQUES

<u>TABLEAUX</u>	<u>Pages</u>	<u>TABLEAUX</u>	<u>Pages</u>
I	24	VI	70
II	25	VII	106
III	26	VIII a	107
IV	34	VIII b	108
V	47	IX	114

<u>FIGURES</u>	<u>Pages</u>	<u>FIGURES</u>	<u>Pages</u>	<u>FIGURES</u>	<u>Pages</u>
1	9	10	91	19	103
2	9	11	93	20	104
3	22	12	95	21	112
4	29	13	96	22	113
5	34	14	97	23	115
6	36	15	98	24	120
7	37	16	99	25	121
8	73	17	101	26	122
9	90	18	102		

<u>PLANCHES PHOTOGRAPHIQUES</u>	<u>Pages</u>	<u>PLANCHES PHOTOGRAPHIQUES</u>	<u>Pages</u>
1	4	7	84
2	72	8	85
3	76	9	86
4	77	10	87
5	78	11	88
6	79		

